

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

SAINDELLE Anatole, Isidore

né le 16 août 1937 à Paris (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

**L'HISTAMINOPEXIE
ET SES FACTEURS
HUMORAUX**

1964

Président : M. le Professeur J.-L. PARROT.

PARIS

JOUVE, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : SAINDELLE

Prénoms : Anatole, Isidore

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

SAINDELLE (Anatole, Isidore).

— L'histaminopexie et ses facteurs humoraux. — Paris, Jouve, Editeur, 1964. in-8°, 77 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1964, N°).

2

SAINDELLE (Anatole, Isidore).

— L'histaminopexie et ses facteurs humoraux. — Paris, Jouve, Editeur, 1964. in-8°, 77 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1964, N°).

3

SAINDELLE (Anatole, Isidore).

— L'histaminopexie et ses facteurs humoraux. — Paris, Jouve, Editeur, 1964. in-8°, 77 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1964, N°).

4

SAINDELLE (Anatole, Isidore).

— L'histaminopexie et ses facteurs humoraux. — Paris, Jouve, Editeur, 1964. in-8°, 77 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1964, N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41552222_0001

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N^o

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

SAINDELLE Anatole, Isidore

né le 16 août 1937 à Paris (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

**L'HISTAMINOPEXIE
ET SES FACTEURS
HUMORAUX**

Président : M. le Professeur J.-L. PARROT.

PARIS

JOUVE, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1965

LISTE DES PROFESSEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RICHTER (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN **Gaston CORDIER.**
 1^{er} ASSESSEUR } **Daniel BARGETON.**
 2^e ASSESSEUR } **Paul CASTAIGNE.**

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

Anatomie	MM.
Anatomie pathologique	DELMAS (A.)
Anesthésiologie	DELARUE (J.)
Biochimie médicale	BAUMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	JAYLE (M.-F.)
Biologie médicale	MALMEJAC (J.)
Biophysique médicale {	FAUVERT (R.)
	BUGNARD (L.)
	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
Pathologie respiratoire	BRICAIRE (H.)
Pathologie et thérapeutique générales	TURIAF (J.)
Pharmacologie	DEPARIS (M.)
Physiologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	BARGETON (D.)
Radiologie médicale	PARROT (J.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LEPAGE (F.)
Thérapeutique	DESGREZ (H.)
Thérapeutique appliquée	CAUCHOIX (J.)
	CONTE (M.)
	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
Biologie médicale	{ POLONOVSKI (J.)
Pharmacologie	BOURLIERE (F.)
Physiologie	LEVY (M ^{lle} J.)
Physique médicale	DEJOURS (P.)
Radiologie médicale	{ KELLERSHOHN (L.)
	{ GOUGEROT (L.)
	FISCHGOLD (H.)

2^o CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)

Cliniques chirurgicales ..	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Tenon	OLIVIER (Cl.)
		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies eutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENEGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		MARIE (J.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DEROT (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		DAVID (M.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	GARCIN (R.)
	Foch (Suresnes)	LACOMME (M.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		VARANGOT (J.)
— (Cochin)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		OFFRET (G.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	N...	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	BERNARD (E.)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	MICHAUX (L.)	
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	COSTE (F.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	ROUX (M.)	
Clinique toxicologique	LEMAIRE (A.)	
Clinique urologique (Cochin)	GAULTIER (M.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	ABOULKER (P.)	
Séméiologie médicale	PADOVANI (P.)	
Séméiologie et clinique chirurgicales	DOMART (A.)	
Séméiologie traumatique et orthopédique	POILLEUX (F.)	
Clinique urologique (Necker)	JUDET (R.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	COUVELAIRE (R.)	
	N...	

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
	MADURO (R.)
	KREIS (B.)
	DELBARRE (F.)
Médecine	
Oto-Rhino-Laryngologie	
Pneumo-Phthisiologie	
Rhumatologie	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES — AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)	Hydrologie	{ BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Anesthésiologie ..	{ N. du BOUCHET (M ^{me}) KERN (E.) VOURCH (G.)	Maladies infectieuses	{ DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Bactériologie	{ BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Maladies métaboliques	{ ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Biochimie médicale	{ BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.), pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUIH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)	Médecine légale ..	{ BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Biologie médicale.	{ BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.), pr. s. ch.	Neuro-chirurgie ..	PERTUISET (B.)
Carcinologie	{ BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Neuro-Psychiatrie.	{ CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)	Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (M ^{me} C.) THOYER-ROZAT (J.)
Dermato - Syphiligraphie	{ CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINÉ (R.)	Ophtalmologie ..	{ AUVERT (M ^{me} B.) BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (M ^{me} M.) SARAUX (H.)
Electro - Radiologie	{ HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)	Orthopédie	{ DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Embryologie	ROUX (Ch.)	Oto-rhino-laryngologie	{ DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)	Parasitologie	{ GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)		

Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	BLONDEAU (Ph.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DAUTRY (P.)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GALEY (J.-J.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
	GAUDART - d'ALLAINES (Cl. de)
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
Pathologie exotique	LOYGUE (J.)
	MAILLARD (J.-N.)
	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
	PREMONT (M.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
	VAYSSE (J.)
Pathologie expérimentale	SCHNEIDER (J.)
	(BERTHAUX (P.)
	COTTENOT (Fr.)
	LÉPER (J.) pr. s. ch.
	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
	PAUPE (J.-R.)
	ACAR (J.)
	AUQUIER (L.)
	AUSSANNAIRE (M.)
Pathologie médicale	BEAUMONT (J.-L.)
	BERNIER (J.-J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CANIVET (J.)
	CARLOTTI (J.)
	CATINAT (J.)
	CHRETIEN (J.)
	CLOAREC (M.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	DEBRAY (J.)
	ETIENNE (J.-P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	FUNCK-BRENTANO (J.L.)
	GRIVAUX (M.)
	HAZARD (J.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAGRUE (G.)
	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
	MACRÉZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NENNA (A.)
	NICK (J.)
	POULET (J.)
	ROYER (P.)
	TCHERDAKOFF (Ph.)
	THIBAUT (Ph.)
	TOURNEUR (R.)
	VILLIAUMEY (J.)
	WOLFROMM (R.)

Pédiatrie - Puériculture	ALAGILLE (D.)
	ALISON (J.)
	CANLORBE (P.)
	GORIN (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	LESTRADET (H.)
	MALLET (R.)
	MANDE (R.)
	MINKOWSKY (A.)
Pharmacologie ..	MOZZICONACCI (P.)
	OLONOVSKI (C.)
	REY (J.)
	RIBIERRE (M.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)
	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.)
	DURAND (J.)
	GIRARD (Fr.) m. conf.
	HUGELIN (A.)
	LAURENT (D.)
	SCHERRER (J.)
	pr. s. ch.
	VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.)
	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.) m. conf.
	MILHAUD (G.)
	PAGES (J.-Cl.)
	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J.-C.)
	pr. s. ch.
	TUBIANA (M.)
	m. conf.
Pneumo - phtisiologie	DECROIX (G.)
	ISRAEL (L.)
	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)
	SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.)
	DUCHE (D.)
	FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.)
	LEFEBVRE (J.)
	MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie ..	MASSIAS (P.)
	CAUHEPE (J.)
	CERNEA (P.)
	CHAPUT (M ^{me} A.)
	m. c. agr.
	CREPY (Cl.)
	FLEURY (R.)
	GRELLET (M.)
Stomatologie	CHASSAGNE (P.)
	FOUET (P.)
	LABET (R.)
	MARCHE (J.)
Thérapeutique ..	CHASSAGNE (P.)
	FOUET (P.)
	LABET (R.)
	MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.)
	MOULONGUET (A.)
	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS
CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtal- mologique ...	DESVIGNES (P.)
Clinique chirur- gicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédia- trique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médi- cale	{ RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychia- trique	BARUK (H.)
Clinique obsté- tricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)	Clinique urologi- que	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS
DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

**V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNI-
VERSITAIRE** { BOLTANSKI (E.)
{ LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	M ^{lle} CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothè- que	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ M ^{lles} DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires	{ M ^{mes} CONTET (J.), FORGET (F.), M ^{lle} LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MON PÈRE SPIRITUEL,

LE PROFESSEUR JEAN-LOUIS PARROT,

Professeur de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Paris,

*A qui je dois tout, et l'inspiration de cette
thèse en particulier.*

*En témoignage de mon affection et de mon
immense gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DANIEL BARGETON,

Professeur de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Paris,

*Qui a bien voulu me prodiguer de précieux
conseils pour la réalisation d'une partie de ce
travail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL GALMICHE,

Médecin de l'Hôpital de Neuilly-sur-Seine,

Qui a bien voulu m'accueillir dans son service et qui m'a aidé de ses conseils.

En témoignage de ma reconnaissance.

A MADAME CLAUDE LABORDE-BURTIN

Qui a guidé mes premiers pas dans la technique du dosage biologique.

A MON AMI LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BERNARD VASSEUR

Dont les conseils critiques ont été particulièrement stimulants.

A MON AMI LE DOCTEUR TAÏEB TAZI

Dont la collaboration a été déterminante, en souvenir des nombreuses heures passées ensemble au Laboratoire.

A TOUS MES AMIS DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE :

M^{lle} F. RANÇON

M^{lle} M.-C. QUARRÉ

M^{lle} J. LOUARN

M. R. ROBERT

M. H. VESDUN

M. J.-P. GÉANT

M. J.-L. DESSALLES

*Dont la collaboration technique a permis la
réalisation de ce travail.*

INTRODUCTION

Au cours du fonctionnement normal de l'organisme, diverses substances actives peuvent être mises en liberté d'une manière localisée et ménagée. Telles sont l'acétylcholine, l'adrénaline, la sérotonine, et peut-être l'histamine.

Il est nécessaire que l'organisme puisse inactiver plus ou moins rapidement ces diverses substances. S'il n'en était pas ainsi, son fonctionnement harmonieux serait gravement compromis.

Divers mécanismes peuvent mettre fin à l'activité de ces substances : tantôt, c'est un facteur antagoniste qui est libéré, tantôt c'est la molécule active qui est soit conjuguée, soit scindée, tantôt enfin, cette substance peut être rendue inactive par un mécanisme plus simple et plus immédiat : c'est sa fixation sur une molécule plus volumineuse qui, d'ailleurs, à partir de ce moment, peut lui servir de vecteur.

Telle est la signification du phénomène appelé « histaminopexie » par PARROT, URQUIA et LABORDE (1952 *a*), et dont nous allons expérimentalement mettre en évidence les divers facteurs humoraux.

Le phénomène en réalité dépasse de beaucoup le cas de l'histamine, et c'est la même protéine plasmatique qui, outre l'histamine, est capable de fixer l'acétylcholine et la sérotonine.

L'intérêt clinique de cette captation tient aux constatations suivantes : si le plasma de l'Homme normal possède la propriété de capter ces diverses amines biologiques, celui du sujet allergique en est généralement incapable, et il y a là un test qui permet de caractériser le terrain allergique.

On sait que l'Homme allergique présente une hypersensibilité à ces amines : par exemple à l'histamine (PARROT, 1938) et, du moins en ce qui concerne les bronches de l'asthmatique, à l'acétylcholine (TIFFENEAU et DUNOYER, 1956).

HISTORIQUE

L'histamine introduite dans l'organisme peut être captée par certains tissus tels que ceux du tube digestif et du foie chez le Cobaye (PARROT, 1948).

De même, la mucine gastrique tend à retenir une certaine quantité d'histamine dans la lumière du tube digestif (PARROT, 1949). Enfin, un compétiteur tel que la putrescine, est capable de limiter cette fixation, du moins dans les cas du foie de Cobaye et de la mucine (PARROT, 1950).

D'autre part, BENDA et URQUIA (1948, 1950) ont montré qu'une seule injection sous-cutanée de sérum humain protège le Cobaye contre les aérosols d'histamine ; en revanche, le sérum provenant de malades asthmatiques est incapable d'exercer cet effet protecteur. BENDA et URQUIA ont appliqué les résultats de ces recherches au diagnostic et au traitement de l'asthme.

PARROT, URQUIA et LABORDE (1951 *a*) ont montré que le sérum de sujets normaux diminue, *in vitro*, l'activité pharmacologique de l'histamine sur l'iléon isolé de Cobaye, alors que le sérum de malades asthmatiques est dépourvu de cette propriété. Ces auteurs ont observé une concordance entre le test *in vitro* et le test de protection du Cobaye décrit par BENDA et URQUIA. Ils ont d'emblée montré que la diminution de l'activité pharmacologique de l'histamine en présence de sérum est due à une captation de l'histamine par les protéides du sérum et non à une destruction partielle de l'amine ou à une diminution de sensibilité du test sous l'influence du sérum (PARROT, URQUIA et LABORDE, 1952 *b*) : par exemple on peut rendre son activité à une partie de l'histamine pharmacologiquement masquée en ajoutant un compétiteur de fixation tel que la putrescine ; plus simplement, si on dilue le sérum additionné d'histamine, on libère la totalité de celle-ci. L'existence d'une captation de l'histamine par les protéides sériques a été établie par des techniques physiques (équilibre de dialyse ou ultrafiltration), et les résultats de celles-ci se sont montrés parallèles à ceux de la technique pharmacologique.

L'HISTAMINOPEXIE DES SUJETS NORMAUX

L'histaminopexie sérique des sujets normaux dans les conditions de la technique pharmacologique est de 20 à 30 p. 100. En pratique les valeurs

supérieures ou égales à 15 p. 100 pourront généralement être considérées comme non pathologiques.

Chez la Femme, au cours de l'accouchement, il existe une chute importante, mais brève, de l'histaminopexie sérique (VIGNES, 1962 ; MORIN et coll., 1963).

Pendant la première année de la vie, selon VIALATTE et coll. (1962), l'histaminopexie sérique serait très basse. Cependant, JEUNE et coll. (1959) ont enregistré des valeurs normales chez les nourrissons non allergiques, et cette constatation est confirmée par HURIEZ et coll. (voir VIALATTE et coll., 1962).

Chez l'enfant sain, sans antécédents allergiques personnels ni familiaux, CARRON et coll. (1957), JEUNE et coll. (1959) trouvent une distribution analogue à celle que l'on relève chez l'adulte normal (109 sujets).

L'histaminopexie du sérum humain normal est due à la présence d'une pseudo-gamma-globuline qui précipite entièrement entre le pH 6,5 et le pH 5,2. Elle est soluble dans l'eau distillée. Elle a été appelée « plasmapexine I » (LABORDE, PARROT et SANDOR, 1959). Elle représente 0,4 à 0,7 p. 1.000 des protéides totaux, soit environ 1 p. 1.000 des globulines totales. Cette fraction suffit cependant à justifier toute l'activité histaminopexique du sérum humain normal.

La plasmapexine I capte non seulement l'histamine, mais aussi la 5-hydroxytryptamine (PARROT et FLAVIAN, 1959), la putrescine, l'histidine, l'acétylcholine, l'ocytocine (FLAVIAN, 1963), mais non la bradykinine.

L'ABSENCE D'HISTAMINOPEXIE : TEST DU TERRAIN ALLERGIQUE

Déjà, PARROT et LABORDE (1953 a) avaient montré que cette propriété du sérum sanguin est absente non seulement chez les malades asthmatiques, mais plus généralement caractérise le terrain allergique.

Le sérum de l'homme allergique ne capte ni l'histamine, ni l'acétylcholine, ni la 5-hydroxytryptamine. C'est presque toujours l'histaminopexie qui a été recherchée dans les données qui vont suivre.

C'est dans cette catégorie que se trouve l'allergie au sens le plus classique et le plus restreint du mot (asthme, rhinite spasmodique, urticaire, œdème de Quincke). Les cas où les anticorps circulants sont abondants dans le plasma se rencontrent ici. Les effets de l'allergie dans ces cas portent sur les muscles lisses ou sur la perméabilité des membranes ; ce sont des manifestations immédiates ; diverses amines biologiques jouent un rôle dans certaines d'entre elles : spasme et œdème des bronches, vasodilatation et œdème de la peau. Il ne semble pas qu'il y ait destruction cellulaire.

D'autre part, c'est dans cette catégorie que se classent certaines migraines et l'eczéma constitutionnel parce que dans ces cas aussi l'histaminopexie

sérique est nulle en permanence. Un ensemble de résultats trouvés dans la littérature est récapitulé dans le tableau 1.

TABLEAU 1

TABLEAU RÉCAPITULATIF		
Ensemble de résultats relevés dans la littérature (les auteurs sont cités dans le texte ; les références se trouvent à la bibliographie)		
	Nombre de cas	Pourcentage de pouvoirs histaminopexiques faibles ou nuls
Adultes normaux ou malades non allergiques.....	1 237	10
Enfants normaux ou malades non allergiques.....	201	4
Urticaire et Œdème de Quincke	517	91
Asthme.....	1 070	89
Migraine.....	270	81
Eczéma constitutionnel.....	185	81

Au cours de recherches systématiques, des histaminopexies nulles ont parfois été notées alors que le sujet n'avait jamais présenté de manifestations cliniques d'allergie. Mais quelques mois ou quelques années plus tard sont apparus des crises d'asthme typiques ou des accès de migraine caractérisés. Il paraît donc probable que, dans cette catégorie de sujets, l'absence d'histaminopexie sérique préexiste généralement aux manifestations cliniques. Si l'on joint à ce fait la notion d'hérédité, on peut admettre qu'il s'agit là d'un génotype.

Le sérum des malades allergiques à pouvoir histaminopexique nul ne possède pas de plasmapexine I. En revanche, il contient deux protéides qui n'existent pas chez le sujet normal (LABORDE, PARROT et SANDOR, 1959):

a) *L'antipexine I* : c'est une globuline α ou β qui précipite totalement à pH 6,5 et qui inhibe la captation de l'histamine par la plasmapexine I.

b) *La plasmapexine II* : c'est une gamma-globuline qui reste en solution à pH 5,2. Elle capte l'histamine, mais ne peut manifester cette action dans le plasma sanguin.

L'HISTAMINOPEXIE CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE LÉSIONS HYPERERGIQUES

Ici, il ne s'agit pas seulement de muscles lisses qui se contractent, ou de membranes qui deviennent plus perméables. Des cellules sont lésées ou même détruites. L'anticorps, quand il existe, ne passe qu'en faible quantité dans le milieu intérieur. Les amines biologiques ne jouent qu'un rôle acces-

soire, si même elles en jouent un. Quant à la disparition de l'histaminopexie sérique, elle semble être ici un caractère acquis et pourrait bien être consécutive à la lésion.

On trouve dans cette catégorie non seulement l'allergie tuberculeuse (PARROT et LABORDE, 1953 *a*) et l'eczéma de contact (HURIEZ et coll., 1961), mais aussi l'ulcère gastrique et duodéal (PARROT, LABORDE, DEBRAY et ROURE, 1956), la rectocolite hémorragique (PARROT, LABORDE, DEBRAY et GASTARD, 1960), le rhumatisme articulaire aigu (PARROT, MOZZICONACCI, DANELATOS et LABORDE, 1957), la polyarthrite chronique évolutive et la goutte (PARROT, GALMICHE et SAINDELLE, 1961). Le sérum de ces malades, au moment où la lésion évolue, ne possède pas de plasmapexine I, mais contient de la plasmapexine II et de l'antipexine. Cependant, les cas du rhumatisme articulaire aigu, de la polyarthrite chronique évolutive et de la goutte sont peut-être différents et feront l'objet de recherches particulières.

Lorsque l'histaminopexie reparait, le fractionnement du sérum fournit des résultats comparables à ceux du sérum normal.

AUTRES MALADES

1° Insuffisance hépatique

L'histaminopexie sérique peut s'annuler chez les malades atteints d'insuffisance hépatique (PARROT, MORDELET-DAMBRINE et LABORDE, 1959). Cependant, le sérum de ceux-ci peut être distingué de celui des malades allergiques par la dialyse prolongée du sérum sur une solution de chlorure de sodium à 9 p. 1 000 : il s'agit d'un homme allergique, le sérum, au bout de quelques jours, devient capable de capter l'histamine. Au contraire, s'il s'agit d'insuffisance hépatique, aucune histaminopexie n'apparaît (voir fig. 1).

En somme, l'étude de l'histaminopexie sérique permet de caractériser le sujet normal par la présence de plasmapexine I, le sujet allergique par la présence de plasmapexine II, et le malade atteint d'insuffisance hépatique par l'absence ou la faible quantité de l'une et de l'autre de ces deux gammaglobulines à la fois.

2° Malades chez lesquels l'histaminopexie sérique est normale

L'histaminopexie sérique a été mesurée chez 100 malades atteints d'affections aussi diverses que : emphysème, dilatation des bronches, diabète, hypothyroïdie, arthrose, sclérose en plaques, amibiase, dermatoses diverses

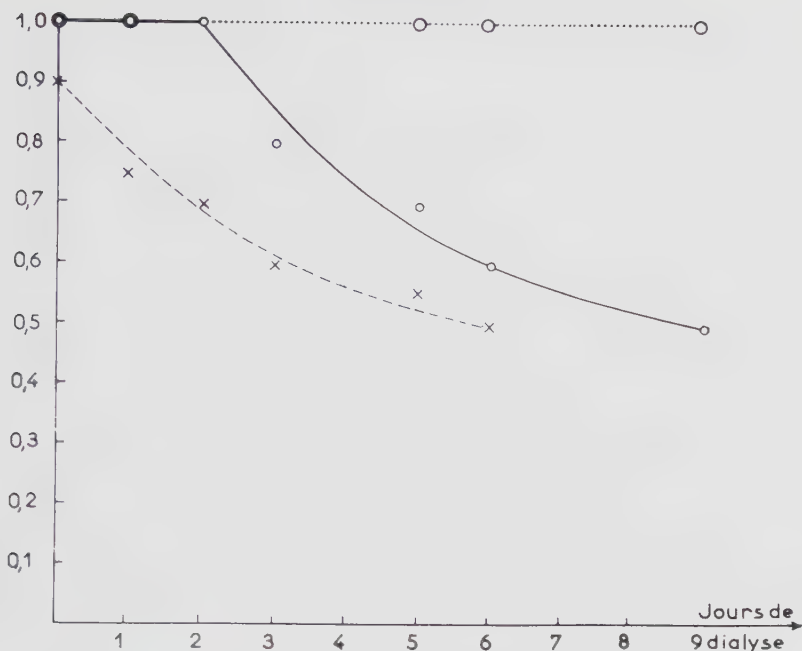


FIG. 1. — Activité pharmacologique de l'histamine mise en présence de sérum humain et ses modifications sous l'influence de la dialyse.

Cinq ml de sérum sont mis à dialyser aux environs de 0° C dans un sac de collodion qui baigne dans 25 ml d'eau distillée additionnée de 9 p. 1 000 de ClNa. Le bain est renouvelé 3 fois par jour.

En abscisses : jours de dialyse ; au temps 0, sérum non dialysé.

En ordonnées : activité biologique de l'histamine titrée sur l'iléon isolé de Cobaye.

La valeur 1,0 représente l'activité totale de la solution de dichlorhydrate d'histamine à 10^{-6} (g/ml).

Les lots d'expérience contiennent le sérum à la concentration de 1/20 et le dichlorhydrate d'histamine à la concentration de 10^{-6} g/ml.

Sérums d'allergique : trait plein et cercles.

Sérums normaux : trait pointillé et croix.

Sérums de malade atteint d'insuffisance hépatique : trait pointillé et cercles.

mais non allergiques, glaucome, cancers du sein, du poumon, de l'estomac... Il s'agit ici d'une sélection : PARROT et LABORDE (1961 *a*) ont eux-mêmes interrogé les sujets : aucun de ces 100 malades ne présentait une affection allergique ou un antécédent allergique. Chez aucun d'eux l'histaminopexie sérique ne s'est montrée nulle.

Un autre groupe de malades adultes, que les auteurs n'ont pu interroger eux-mêmes, mais dont l'affection en cours n'était pas de nature allergique, réunit 133 malades. Là, sont apparues des histaminopexies nulles ou faibles, et cela chez 11 p. 100 des malades.

Chez l'enfant, une étude a été faite sur 160 sujets malades mais non allergiques ; treize seulement, soit 8,1 p. 100, ont un pouvoir histaminopexique nul ; la moyenne est de 21,8 (RAHMAN et MOZZICONACCI, 1963).

INFLUENCE DES IONS MINÉRAUX

Cette étude a comporté trois étapes. Tout d'abord, *in vitro* la présence d'ions minéraux, et notamment de calcium (PARROT et MORDELET-DAMBRINE, 1960) ou de magnésium (MORDELET-DAMBRINE, inédit) est indispensable pour que l'histaminopexie de la plasmapexine I se manifeste. Un excès de potassium au contraire inhibe l'histaminopexie du sérum normal (PARROT, LABORDE et DAMBRINE, 1955, PARROT et MORDELET-DAMBRINE, 1959).

Puis, d'autres essais *in vitro* mirent en évidence des transformations du système histaminopexique sans doute par la fixation des cations minéraux sur les protéines responsables. Par l'action du potassium *in vitro*, un sérum humain normal perd sa propriété de capter l'histamine et les fractionnements caractéristiques d'un sérum d'allergique ont pu alors être mis en évidence. Inversement, en faisant agir *in vitro* le calcium sur le sérum d'un sujet allergique, on fait apparaître le pouvoir de capter l'histamine et on peut retrouver alors les fractions caractéristiques d'un sérum normal (PARROT et MORDELET-DAMBRINE, 1961 a). Ces deux transformations inverses sont observées alors même que le sérum a été ramené par dialyse à une composition saline normale : ainsi dans l'un et l'autre cas, les modifications des protéides sériques survivent à l'excès transitoire d'un ion diffusible.

Enfin des essais ont été entrepris sur le vivant (PARROT et MORDELET-DAMBRINE, 1962).

Après l'injection d'un sel de potassium au Cobaye ou au Rat, l'histaminopexie sérique disparaît. Chez le Rat, où le phénomène a été suivi, l'histaminopexie sérique reste nulle ou faible plusieurs semaines après une seule injection d'un sel de potassium.

Pendant cette période, l'injection de chlorure de calcium rétablit l'histaminopexie sérique. Il en est de même chez le Rat dont l'histaminopexie sérique a été préalablement annulée à la suite de la surrénalectomie. Une seule injection de chlorure de calcium rétablit l'histaminopexie sérique pour plusieurs semaines.

Enfin, chez plusieurs malades asthmatiques, dont, comme c'est la règle, l'histaminopexie sérique était nulle ou faible, celle-ci a été rétablie par une injection intraveineuse lente de gluconate de calcium. Parallèlement, s'installait une importante amélioration clinique (PARROT, MORDELET-DAMBRINE et TRINQUET, 1962).

TECHNIQUES

LES TECHNIQUES DE MESURE DE L'HISTAMINOPEXIE

Voici les diverses techniques qui permettent aujourd'hui d'évaluer l'histaminopexie (v. tableau 2, qui indique les références).

TABLEAU 2

Les techniques qui permettent d'évaluer l'histaminopexie sérique chez l'Homme

+ indique l'activité de la plasmapexine I

○ indique l'absence d'activité de cette substance

Techniques		Résultats		Références
		Non aller- giques	Allergi- ques	
PHYSIQUES				
<i>Équilibres de dialyse</i>	Colorimétrie	--	○	Parrot, Flavian et Thouvenot, 1957. Parrot et Laborde, 1961 <i>b</i> .
	Spectrophotométrie	+		Klamerth, 1955.
suivis de do- sages d'his- tamine par :	Mesure de radioactivité	+	○	Parrot, Flavian, Bo- net-Maury et Pro- vost, 1962.
	Dosage biologique	+	○	Parrot, Urquia et Laborde, 1951 <i>b</i> .
<i>Ultrafiltration</i>		+	○	Parrot et Mordelet- Dambrine, 1961 <i>b</i> .
<i>Ultracentrifugation</i>		+	○	Wallenfels et coll., 1958. Sund et Kerp, 1958. Kerp et Sund, 1958.
PHARMACOLOGIQUE		+	○	Laborde, Parrot et Urquia 1953.
Appareil	{ manuel			
	{ automatique	+	○	Flavian, Vasseur et Parrot, 1961.
SÉROLOGIQUE		+	○	Mikol, Renoux et Merklen, 1961. Parrot, Laborde et Lebel, 1963.

1^o Techniques physiques

Diverses épreuves physiques ont établi l'existence de l'histaminopexie du sérum humain normal et ont permis de la mesurer. Les mêmes expériences ont montré l'absence d'histaminopexie sérique chez l'Homme allergique. Ces expériences se ramènent à trois principes : équilibre de dialyse, ultrafiltration, ultracentrifugation.

A. — EQUILIBRE DE DIALYSE

Le principe en est simple : le sel d'histamine se trouve, au départ de l'expérience, à la même concentration de part et d'autre d'une membrane dialysante ; l'un des compartiments du dialyseur contient en outre le sérum humain normal ou sa fraction active. On attend que l'équilibre s'établisse et, au terme de celui-ci, on dose l'histamine dans l'un et l'autre de ces compartiments : on constate alors qu'elle s'est en grande partie déplacée vers les protéides sériques : de ce côté, la concentration peut être deux fois plus grande que de l'autre.

Une partie de l'histamine s'est donc fixée sur la fraction non diffusible du sérum et a cessé elle-même de pouvoir traverser la membrane semi-perméable. Une autre partie reste libre et se maintient à la même concentration de part et d'autre de la membrane. Si le sérum provient d'un homme allergique aucun déplacement significatif ne s'observe.

Ces résultats se retrouvent quelle que soit la technique utilisée pour le dosage de l'histamine.

a) *Dosage colorimétrique*

On a utilisé la technique de ROSENTHAL et TABOR (1948) modifiée par THOUVENOT, FLAVIAN et WEBER (1957) ; l'un des compartiments du dialyseur contenait les globulines plasmatiques.

La technique d'équilibre de dialyse suivi de dosage colorimétrique a pu être modifiée en vue de la routine (PARROT, LABORDE, NICOT et FLAVIAN, 1961).

b) *Dosage spectrophotométrique*

KLAMERTH (1955) dose l'histamine au spectrophotomètre (2 115 Å) dans un équilibre de dialyse et conclut notamment à une liaison de cette substance avec les gamma-globulines comme PARROT, URQUIA et LABORDE (1952 b) l'avaient précédemment établi.

c) *Evaluation de la radioactivité*

On utilise de l'histamine marquée au C^{14} sur le carbone 2 et on évalue la radioactivité β . Des conditions inadéquates avaient donné des résultats négatifs à KAPLAN et DAVIS (1953).

d) *Dosage biologique*

Naturellement on peut aussi mettre en évidence le déplacement de l'histamine en dosant celle-ci sur l'intestin isolé de Cobaye. C'est même l'un des premiers procédés utilisés (PARROT, URQUIA et LABORDE, 1951 *b*).

B. — ULTRAFILTRATION

Si l'on ajoute de l'histamine à du sérum humain normal et qu'on le soumette ensuite à l'ultrafiltration (membrane de collodion sous une pression de deux atmosphères), on constate qu'une fraction de l'histamine ne traverse pas l'ultrafiltre (PARROT et MORDELET-DAMBRINE, 1961 *b*).

C. — ULTRACENTRIFUGATION

Si l'on ajoute de l'histamine au sérum humain normal et qu'on le soumette ensuite à l'ultracentrifugation (40 000 tours par minute pendant 8 h à 0°C), l'histamine liée se trouve entraînée avec les protéides ; telle est la constatation qui a été faite par WALLENFELS et coll. (1958). Ces auteurs dosent dans le surnageant l'histamine qui est restée libre et calculent la quantité qui est liée. Par extrapolation ces auteurs établissent que la capacité histaminopexique des sérums humains normaux peut atteindre 10 à 24 $\mu\text{g/ml}$. Si au contraire le sérum provient de sujets allergiques aucune quantité d'histamine n'est entraînée par les protéides.

2^o Technique « sérologique »

MIKOL, RENOUX et MERKLEN (1961) utilisent l'histamine fixée sur des particules de polystyrène : les sérums humains normaux contiennent un facteur qui agglutine les particules ainsi chargées alors que les sérums de sujets atteints d'affections allergiques semblent dépourvus de ce facteur. Ces résultats furent confirmés par HURIEZ et coll. (1962).

PARROT, LABORDE et LEBEL (1963) ont observé une bonne corrélation entre les résultats de cette technique et ceux que fournit le procédé pharmacologique qui est exposé plus loin.

Cette technique permet d'ailleurs de mettre en évidence l'activité histaminopexique de la plasmapexine I, car la fraction sérique qui contient cette dernière agglutine le complexe histamine-polystyrène à la même dilution que le sérum initial. Le pouvoir histaminopexique des sérums d'animaux peut aussi être évalué par cette technique. En revanche, elle ne convient pas pour étudier le pouvoir histaminopexique acquis chez les malades allergiques à la suite d'un traitement par un mélange de gamma-globulines et d'histamine, ou par des gamma-globulines. En effet, chez les malades ainsi traités, le pouvoir histaminopexique acquis est thermolabile ; or, la technique sérologique comporte un chauffage à 56°C pendant deux heures.

3^o Technique pharmacologique

La technique pharmacologique est celle que nous avons utilisée en routine. Elle est la plus commode, surtout dans un laboratoire de physiologie ou de pharmacologie.

Principe : si l'on met l'histamine en présence de sérum normal, une partie se trouve liée et ne peut atteindre les récepteurs pharmacologiques ; l'autre reste libre et l'on peut doser la concentration de celle-ci par son action pharmacologique. La captation est maximale dès la première seconde de contact. Le test utilisé est l'iléon isolé de Cobaye en survie dans du liquide de Tyrode. Le pouvoir histaminopexique du sérum est exprimé par le pourcentage de l'histamine liée relativement à l'histamine totale dans les conditions de concentration qui vont être indiquées.

Comme toute technique pharmacologique, ce procédé comporte certaines difficultés, et il convient de les avoir étudiées pour pouvoir utiliser correctement ce procédé.

La technique que nous avons employée est très voisine de celle qui a été décrite par LABORDE, PARROT et URQUIA (1953).

A. — LE LIQUIDE DE TYRODE

L'eau utilisée peut être soit de l'eau distillée, soit plus commodément de l'eau déminéralisée (1). On évitera l'eau fournie par un alambic en cuivre, car cet ion, comme on le verra plus loin, est capable, même à l'état de traces, d'inhiber l'histaminopexie. En outre, il est généralement préférable d'éviter l'eau du robinet qui, dans certains secteurs de distribution, se montre toxique pour l'iléon.

Pour faire la solution de Tyrode, nous préparons à l'avance une solution concentrée 20 fois contenant pour 1 000 ml :

CINa : 160 g, ClK : 4 g, Cl₂Ca : 4 g (2), Cl₂Mg : 2 g (2). A 50 ml de cette solution, nous ajoutons 950 ml d'eau, 1 g de CO₃HNa, 0,25 g de glucose (3) et 0,5 ml d'une solution de sulfate d'atropine à 10⁻⁴ g/ml (4). La solution prête à l'emploi se compose donc de :

(1) Nous utilisons un appareil déminéralisateur comprenant un mélange de résines anioniques et cationiques, tel que la bouteille « Sagei ».

(2) Poids exprimés en *sel anhydre*.

(3) La présence de glucose augmente la sensibilité de l'iléon à l'histamine. Cependant, on s'en tiendra à cette concentration de 0,25 g/l. La concentration habituelle de 1 g/l doit être évitée car elle entraîne une activité spontanée de l'iléon.

(4) La présence de glucose, même à la concentration de 0,25 g/l, entraîne parfois une activité spontanée de l'iléon. C'est pour la supprimer que nous ajoutons du sulfate d'atropine.

ClNa	8	g.
ClK	0,2	g.
Cl ₂ Ca	0,2	g.
Cl ₂ Mg	0,1	g.
CO ₃ HNa	1	g.
Glucose	0,25	g.
Sulfate d'atropine	0,05	mg.
Eau complétée à	1.000	ml.

Elle ne se conserve pas plus de 24 heures, car le bicarbonate contenu se transforme lentement en carbonate, toxique pour l'iléon. En revanche, la solution concentrée de Tyrode se conserve à la température du laboratoire.

B. — LA GAMME D'HISTAMINE

Nous préparons d'abord une solution-mère de dichlorhydrate d'histamine à 100 $\mu\text{g/ml}$ dans du liquide de Tyrode. Cette solution peut être conservée au réfrigérateur à $+ 4^{\circ}\text{C}$ pendant une semaine.

La gamme proprement dite est préparée à partir de la solution-mère ; elle peut être conservée quelques jours au réfrigérateur à $+ 4^{\circ}\text{C}$. Nous préparons une solution titrée à 5 $\mu\text{g/ml}$ qui permet d'obtenir une gamme telle que celle-ci :

Concentration du dichlorhydrate d'histamine (en $\mu\text{g/ml}$).....	4	2	1	0,8	0,5	0,4
Solution à 5 $\mu\text{g/ml}$ (en ml).....	8	8	4	1,6	2	1,6
Solution de Tyrode (en ml).....	2	12	16	8,4	18	18,4

C. — LE SÉRUM OU LE PLASMA

Aucune précaution spéciale n'est requise pour le prélèvement du sang ; il est inutile que le sujet soit à jeun. Les résultats sont identiques que l'on travaille avec le sérum ou le plasma. Le sérum est séparé le plus précocement possible, soit après exsudation du caillot, soit après centrifugation. Pour le prélèvement du plasma, nous n'utilisons ni oxalate, ni citrate, mais uniquement le minimum d'héparine nécessaire pour empêcher la coagulation. La centrifugation sera effectuée le plus tôt possible.

Avant d'utiliser le sérum ou le plasma, nous le soumettons à une dialyse de 24 heures afin d'éliminer les substances qui pourraient exercer une action sur le test biologique.

Pour cela 1 ml de sérum ou de plasma est mis dans un sac de collodion à dialyser contre 150 ml de solution de ClNa à 9 p. 1 000. La solution extérieure est changée trois fois dans les 24 heures.

Au bout de 24 heures, la totalité du contenu du sac est prélevée et le volume est complété à 10 ml avec du liquide de Tyrode. Nous obtenons ainsi le plasma ou le sérum dialysé et dilué au 1/10. Le sérum ou le plasma pur, de même que le sérum ou le plasma dialysé, peut être conservé pendant au plus une semaine au réfrigérateur à $+ 4^{\circ} \text{C}$.

Quand le sérum est très hémolysé, il est possible de mesurer son pouvoir histaminopexique, à la condition absolue qu'il ait été conservé au réfrigérateur à $+ 4^{\circ} \text{C}$. Nous vérifions alors soigneusement l'absence d'action propre du sérum après dialyse, à cause de la présence du potassium provenant des hématies ; dans ces conditions les résultats obtenus avec les sérums hémolysés ne semblent pas significativement différents de ceux qui sont obtenus avec des sérums non hémolysés.

D. — LES GLOBULES ROUGES (5)

Le sang est recueilli sur le minimum d'héparine capable d'empêcher la coagulation et est centrifugé immédiatement. Nous recueillons le fond du culot qui ne contient que les globules rouges, et nous le mettons en suspension dans une solution isotonique de chlorure de sodium. Nous procédons alors à plusieurs lavages des globules rouges dans cette solution jusqu'à ce que le surnageant soit incolore. Le culot est ensuite remis en suspension dans 4 fois son volume d'une solution isotonique de chlorure de sodium. Nous rétablissons alors les conditions salines du liquide de Tyrode en diluant cette suspension de globules rouges au 1/5 dans le même volume d'une solution dont la composition est la suivante :

ClNa	7 g.
ClK	0,4 g.
Cl ₂ Ca (6)	0,4 g.
Cl ₂ Mg (6)	0,2 g.
CO ₃ HNa	2 g.
Eau q. s. p.	1 000 ml.

Nous avons ainsi une suspension de globules rouges au 1/10 dans du liquide de Tyrode.

E. — PRÉLÈVEMENT ET MONTAGE DE L'ILÉON

Les cobayes utilisés sont des mâles d'un poids compris entre 250 et 400 g. Le sacrifice se fait par coup sur la tête et saignée par section des carotides.

Après laparotomie médiane, nous désinsérons le mésentère avec précaution, sans jamais tirer sur l'intestin. Nous prélevons alors un fragment

(5) Cette étude a été réalisée avec B. LEBEL et T. TAZI.

(6) Poids exprimé en *sel anhydre*.

d'iléon de 3 à 5 cm de long. Nous choisissons une anse qui se trouve vide ; ce n'est pas nécessairement l'anse la plus proche du cæcum. Il ne nous a pas paru nécessaire que le cobaye soit à jeun.

Nous lavons délicatement la lumière de l'intestin à l'aide d'une pipette avec du liquide de Tyrode à la température d'environ 36° C. On monte l'iléon le plus rapidement possible en faisant bien attention qu'il ne soit pas distendu. Nous évitons, au cours de ces opérations de montage, de laisser l'iléon trop longtemps hors du Tyrode.

On peut commencer à travailler immédiatement. Certains auteurs conseillent d'attendre 30 minutes, mais ce laps de temps ne semble pas nécessaire.

F. — L'APPAREIL A ORGANE ISOLÉ

Le bac à organe isolé est une cuve munie d'une résistance chauffante, d'un thermostat réglant la température à + ou - 0,5° C et d'un dispositif

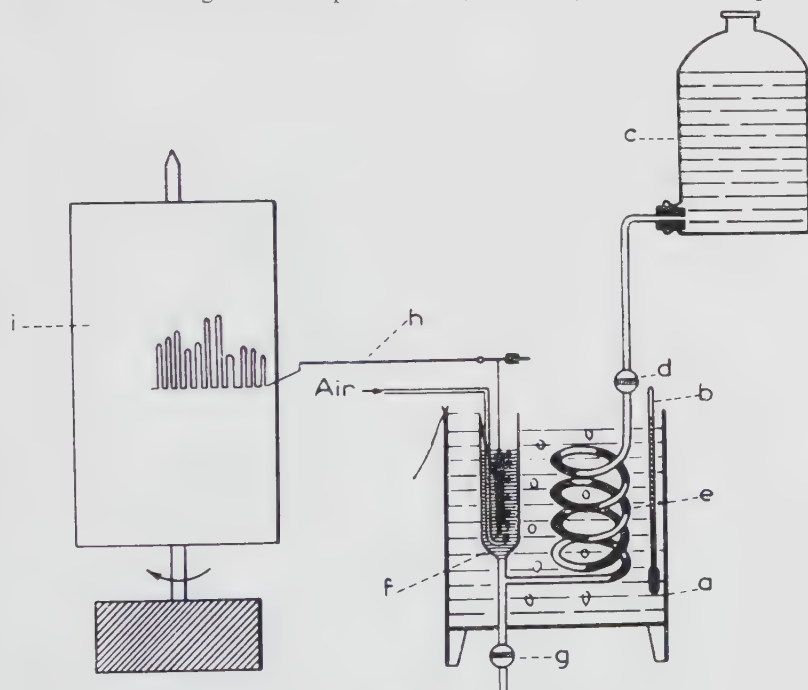


FIG. 2 a

- a) Bac thermostaté.
- b) Thermomètre.
- c) Réserve de Tyrode.
- d) Robinet d'admission.
- e) Serpentin.
- f) Bain à organe isolé.
- g) Robinet de vidange.
- h) Myographe.
- i) Cylindre enregistreur.

d'agitation qui égalise la température en tous les points de la cuve. L'organe isolé baigne dans un tube en verre de 8 ml environ. Un barbotage d'air assure une oxygénation suffisante et une agitation qui rend la composition du bain homogène après l'introduction des solutions à essayer (voir figures 2 a et b).

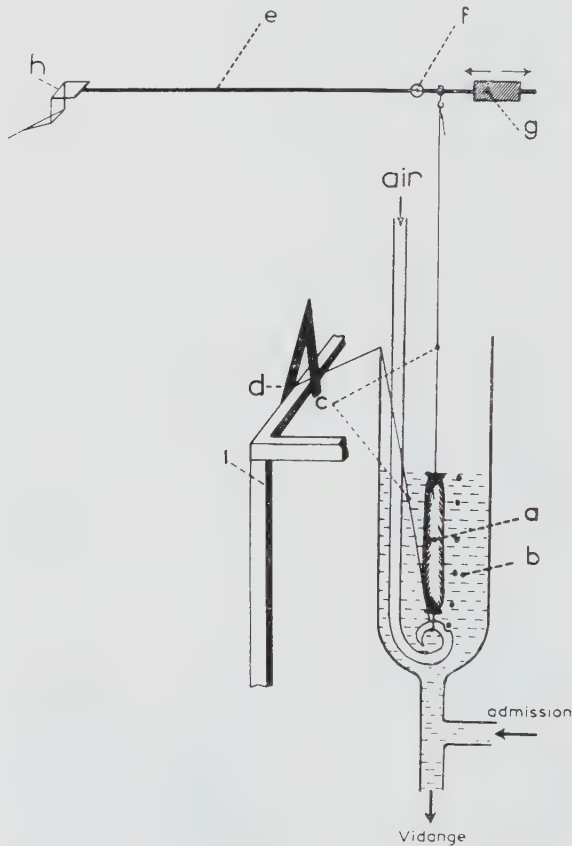


FIG. 2 b

- a) Iléon.
- b) Liquide de Tyrode.
- c) Fil de fixation.
- d) Point fixe.
- e) Levier amplificateur.
- f) Axe de rotation du levier.
- g) Curseur mobile déterminant la tension appliquée.
- h) Style inscripteur.
- i) Bac thermostaté.

La température du bac est habituellement de $37^{\circ}\text{C} +$ ou $- 0,5$, mais il est possible de travailler à des températures plus basses : les contractions sont alors amples et lentes.

Le liquide de Tyrode est conservé à la température du laboratoire. Il est porté extemporanément à la température de 37° C par passage à travers un serpentin baignant dans le bac à organe isolé.

La tension exercée sur l'organe est d'environ 2 g. Le coefficient d'amplification du levier est de 15 environ.

L'inscription des contractions est frontale, et le cylindre tourne à la vitesse linéaire approximative de 1 mm pour 10 secondes. Une inscription sur cylindre enfumé est préférable à une inscription par encrage.

G. — TECHNIQUE DES ESSAIS

Avant chaque essai, nous nous assurons que le niveau du liquide de Tyrode qui baigne l'iléon atteint toujours la même hauteur.

Après chaque contraction, l'iléon est lavé un assez grand nombre de fois (par exemple 4 ou 5 fois) de façon qu'il revienne à la ligne de base. La vidange du bain doit être complète ; l'iléon peut rester une à deux secondes sans liquide de Tyrode. Le nombre de lavages doit être le même après chaque essai.

Il est indispensable de travailler très régulièrement, en provoquant une contraction toutes les 90 secondes, par exemple. Un iléon peut fonctionner pendant quelques heures.

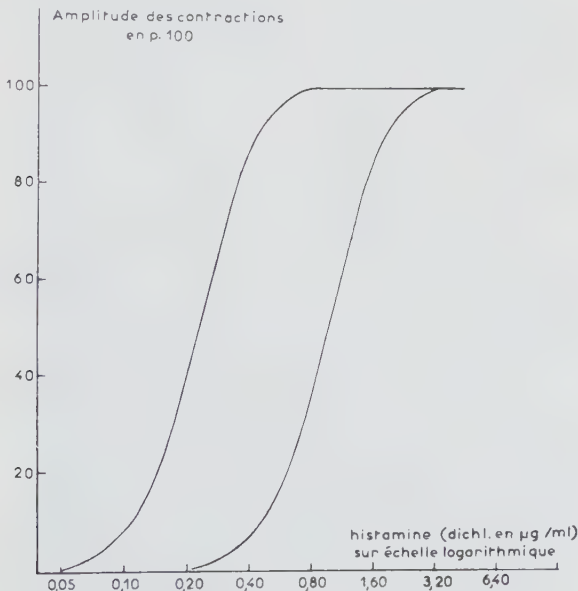


FIG. 3. — Variations de la réponse de l'iléon isolé de Cobaye (exprimée en pourcentage de la maximale) en fonction de la concentration d'histamine.

— Courbe de droite : en début d'expérience.

— Courbe de gauche : une heure après les stimulations régulières par addition d'histamine toutes les 90 secondes (d'après THOUVENOT, 1952).

Les prises d'essais sont d'un demi-millilitre. Après avoir évalué la sensibilité absolue de l'iléon (elle augmente au début), nous cherchons à obtenir la plus grande sensibilité différentielle : il faut que les contractions provoquées par deux doses d'histamine différentes de 10 p. 100 donnent lieu à des inscriptions dont la différence de hauteur atteint 5 millimètres au minimum.

Il vaut mieux travailler avec de petites contractions et une bonne sensibilité différentielle qu'avec de grandes contractions qui représenteraient la réponse maximale.

Si, au début d'une expérience, la plus grande sensibilité différentielle est obtenue pour une concentration de dichlorhydrate d'histamine de $1\mu\text{g/ml}$, il est fréquent que la sensibilité absolue augmente en fonction du temps. La plus grande sensibilité différentielle se déplace alors vers des doses plus faibles. C'est ce que montre le diagramme action-dose (fig. 3). Le tracé se lit donc de proche en proche, par tranches successives.

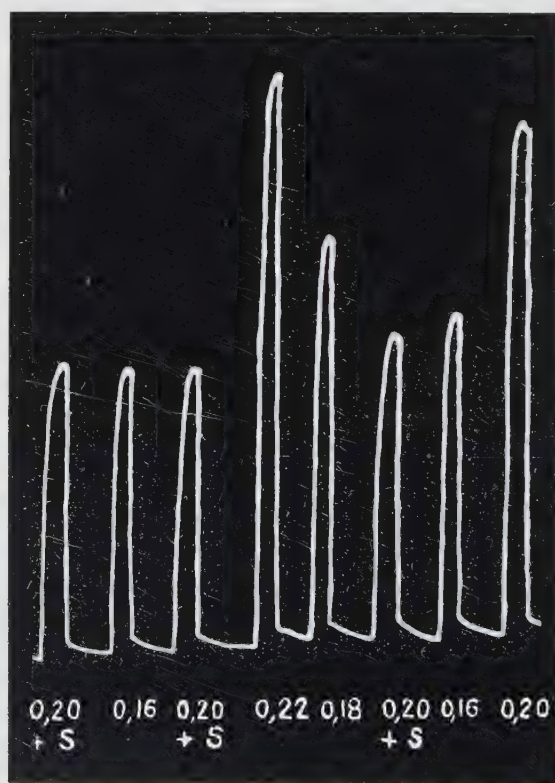


FIG. 4. — Contractions de l'iléon isolé de Cobaye.

Le volume du bain est de 8 ml : les chiffres indiquent la quantité de dichlorhydrate d'histamine ajoutée (en μg). Les lots contiennent soit le dichlorhydrate d'histamine seul, soit ce même sel en présence du sérum dilué au 1/20 (S).

Sérum provenant d'un sujet normal : histaminopexie 20 p. 100.

Quand la zone de meilleure sensibilité différentielle est trouvée, les lots d'expérience sont constitués de la manière suivante par exemple :

- témoin d'histamine : 0,5 ml de la solution de dichlorhydrate d'histamine à 0,40 $\mu\text{g/ml}$, soit une quantité de 0,20 μg en valeur absolue ;
- histamine + plasma (ou globules rouges) : 0,5 ml d'une solution préparée extemporanément et ainsi composée :
 - 1 ml de plasma dialysé et dilué au 1/10
(ou globules rouges en suspension au 1/10) ;
 - 1 ml de la solution de dichlorhydrate d'histamine à 0,80 $\mu\text{g/ml}$.

Dans un demi-millilitre de ce lot, le plasma ou les globules rouges sont dilués au 1/20 et l'histamine se trouve à la même concentration que dans le témoin d'histamine.

Le plasma normal donne lieu à un tracé tel que celui de la figure 4.

Même si la sensibilité absolue de l'iléon n'est pas complètement stabilisée, il est possible de travailler en lisant le tracé par comparaison de proche en proche, comme le montre la figure 5.

Cependant, la recherche d'une sensibilité différentielle suffisante est le point capital dans la mesure du pouvoir histaminopexique. On n'a le droit de répondre « absence de captation » que si on a un tracé tel que celui de la figure 6.

Cette technique se prête au mieux à la recherche et peut s'adapter à la routine ; les divers auteurs qui ont étudié le pouvoir histaminopexique du sérum ont utilisé presque exclusivement cette technique ; le nombre des déterminations ainsi effectuées dans le domaine de la routine et de la recherche se chiffre par dizaines de milles (DANELATOS, 1955 ; BODIN, 1956 ; CARRON et coll., 1957 ; PELLERAT et coll., 1957 ; SIDI et coll., 1958 ; LEVRAT et coll., 1959 ; JEUNE et coll., 1959 ; TAPPEINER et coll., 1958 ; LEBEL et LEBEL, inédit ; HURIEZ et coll., 1961 ; CARRÉ, 1962 ; RAHMAN, 1963 ; RAHMAN et MOZZICONACCI, 1963...).

L'existence de l'histaminopexie a été confirmée par CODE (1962) : cet auteur a ajouté du sérum humain provenant de sujets non allergiques au cours d'une contraction histaminique soutenue de l'iléon isolé de Cobaye et a alors observé une diminution de cette contraction. La reproductibilité des résultats a été statistiquement établie par WODNIANSKY (1961). Cette technique peut être employée sur un appareil automatique (FLAVIAN, VASSEUR et PARROT, 1961), tel que celui de BOURA, MONGAR et SCHILD (1954).

H. — COMPARAISON DES TAUX DE DILUTION-LIMITE DE L'HISTAMINOPEXIE PLASMATIQUE ET GLOBULAIRE

Le plasma et les globules rouges de certaines espèces animales (Brebis, Rat et Cobaye mâles) et de l'Homme normal ont été dilués dans du liquide de Tyrode et l'histaminopexie de ces diverses dilutions a été évaluée.

Les résultats sont regroupés dans la figure 7.



FIG. 5. — Contractions de l'ileon isolé de Cobaye.

Le volume du bain est de 8 ml ; les chiffres indiquent la quantité de dichlorhydrate d'histamine ajoutée (en μg). Les lots contiennent soit le dichlorhydrate d'histamine seul, soit ce même sel en présence du sérum dilué au 1/20 (S).

La sensibilité à l'histamine augmentant régulièrement, il est possible de conclure que l'histaminopexie de ce sérum est de 20 p. 100.

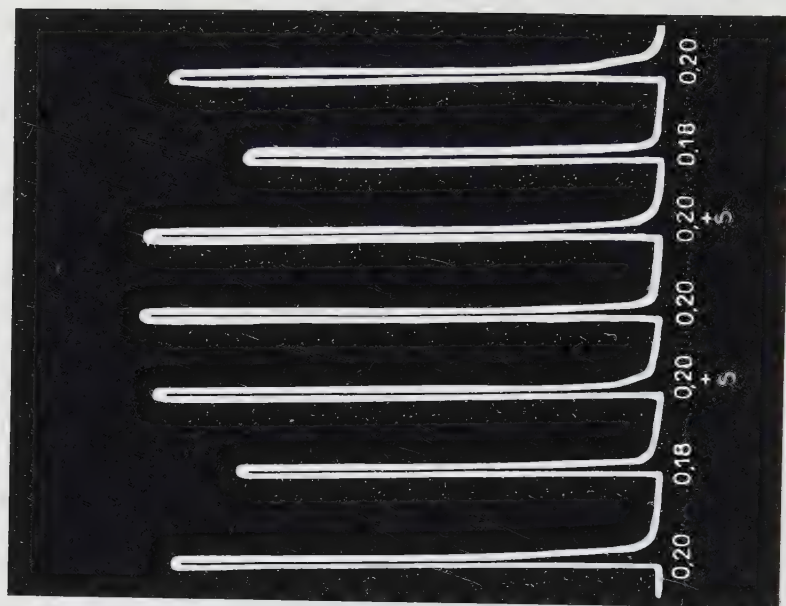


FIG. 6. — Contractions de l'ileon isolé de Cobaye.

Le volume du bain est de 8 ml ; les chiffres indiquent la quantité de dichlorhydrate d'histamine ajoutée (en μg). Les lots contiennent soit le dichlorhydrate d'histamine seul, soit ce même sel en présence du sérum dilué au 1/20 (S).

Sérum provenant d'un sujet allergique : histaminopexie = 0 p. 100.

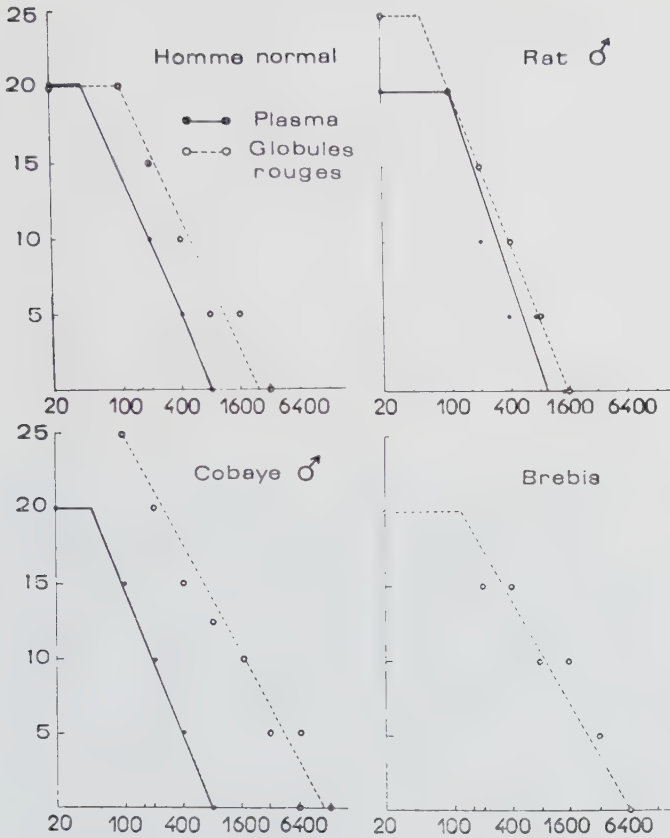


FIG. 7. — Comparaison de l'histaminopexie du plasma et des globules rouges chez diverses espèces animales. Influence de la dilution.

En abscisses, sur une échelle logarithmique, figurent les inverses des concentrations des globules rouges dans le lot d'expérience. Un demi-millilitre de ce lot est introduit dans le bain à organe isolé.

En ordonnées, histaminopexie (p. 100).

Ainsi, les substances captant l'histamine semblent plus abondantes dans les globules rouges que dans le plasma.

EXTRACTION DE L'HISTAMINE DU PLASMA ET DES TISSUS EN VUE DE SON DOSAGE. TECHNIQUE DÉTAILLÉE

Nous avons employé la technique de BARSOUM et GADDUM (1935), modifiée par CODE (1937).

On ajoute à un volume de plasma ou de broyat d'organe un volume et demi d'une solution d'acide trichloracétique à 10 p. 100, destinée à

précipiter les protéides. En milieu acide, l'histamine est stable, et la suite des opérations peut être effectuée de nombreux jours plus tard.

Le mélange de plasma ou de broyat d'organe et d'acide trichloracétique est filtré, le liquide est recueilli dans un ballon à fond rond et à long col ; le précipité est lavé trois fois avec 10 ml de la solution d'acide trichloracétique à 10 p. 100. Au filtrat sont alors ajoutés 10 ml d'acide chlorhydrique fumant. Le liquide obtenu est porté à ébullition douce sur bain de sable pendant une heure et demie (sous hotte). Il est indispensable de vérifier s'il y a toujours du liquide dans le ballon ; si le volume est inférieur à 10 ml environ, on ajoutera de l'eau distillée chaude.

Au terme de l'ébullition, le résidu est transféré dans une capsule à fond rond et évaporé à siccité sur bain-marie bouillant. Le résidu est repris trois fois avec 10 ml d'alcool absolu et évaporé chaque fois à siccité. Cette opération a pour but d'éliminer l'acide chlorhydrique en excès. Les extraits de tissus sont en outre repris par de l'alcool saturé de chlorure de sodium, opération destinée à éliminer l'ion potassium.

Le dosage biologique peut avoir lieu plusieurs jours plus tard. Tous les extraits sont alors redissouts dans du liquide de Tyrode et ramenés à pH 7 par de la soude décinormale. Le dosage est effectué extemporanément sur l'iléon isolé de Cobaye. Le principe de ce dosage biologique a été exposé à l'occasion de l'histaminopexie.

INFLUENCE DE L'ION CUIVRE

Certaines erreurs techniques empêchant parfois de mettre l'histaminopexie en évidence, notre attention a été attirée par l'action perturbatrice éventuelle de certains ions métalliques qui peuvent être présents dans le liquide de Tyrode utilisé, et notamment du cuivre (PARROT, SAINDELLE et TAZI, 1963).

A. — TECHNIQUE ET RÉSULTATS

Nous avons utilisé pour tous nos essais une eau déminéralisée. La teneur du liquide de Tyrode en ion cuivre libre a été évaluée par une méthode adaptée de celle de JÉRÔME et SCHMITT (1954) (7). Elle a été trouvée inférieure au seuil de la méthode qui est de 2×10^{-10} poids/vol.

Nous avons ajouté extemporanément du sulfate de cuivre au plasma humain normal (ou à du sérum de Rat mâle) préalablement dialysé et dilué au 1/10 dans du liquide de Tyrode, et nous avons évalué l'histaminopexie par la technique pharmacologique décrite ci-dessus (voir p. 12).

Les lots sont constitués dans du liquide de Tyrode et les concentrations finales sont les suivantes :

(7) Nous sommes heureux de remercier le Professeur agrégé H. JÉRÔME d'avoir bien voulu effectuer les dosages de cuivre.

- dichlorhydrate d'histamine : 4×10^{-7} (g/ml) ;
- plasma dilué au 1/20 ;
- Cu^{++} : de $0,25 \times 10^{-13}$ à $0,25 \times 10^{-5}$ (g/ml).

Nous avons ajouté 0,5 ml de chacun des lots successivement au bain de l'organe. L'histaminopexie a été évaluée en comparant l'activité de ces lots à celle du mélange d'histamine et de sulfate de cuivre à la même concentration.

On voit (fig. 8 et 9) que l'histaminopexie du plasma humain normal est abaissée par la présence de l'ion cuivre dès la concentration de 10^{-13} (g/ml). Elle est annulée dès que la concentration de l'ion cuivre atteint $0,25 \times 10^{-11}$. Cette annulation se produit dès la première seconde de contact. De cette concentration d'ion cuivre à celle de $0,25 \times 10^{-8}$ (g/ml), le plasma ne modifie aucunement l'activité pharmacologique de l'histamine.

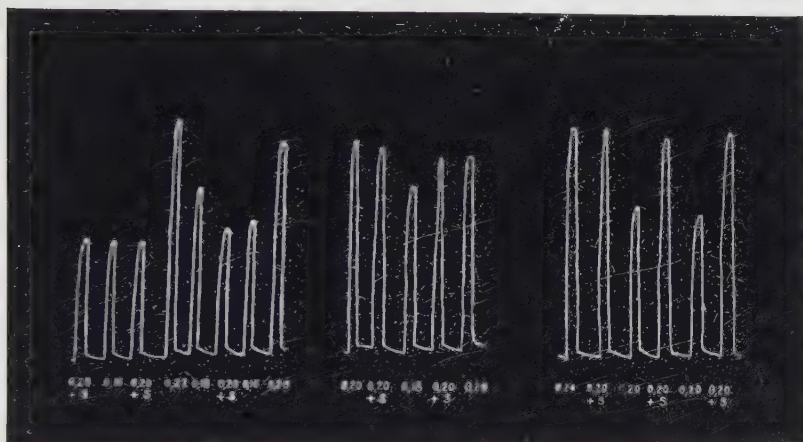


FIG. 8. — Contractions de l'iléon isolé de Cobaye.

Le volume du bain est de 8 ml ; les chiffres indiquent la quantité de dichlorhydrate d'histamine ajoutée (en μg). Les lots contiennent soit du dichlorhydrate d'histamine seul, soit ce même sel en présence du plasma humain normal dilué au 1/20 (S).

A gauche, en l'absence d'ion Cu^{++} : histaminopexie = 20 p. 100.

Au milieu, en présence d'ion Cu^{++} à la concentration de 10^{-11} (g/ml) : histaminopexie = 0.

A droite, en présence d'ion Cu^{++} à la concentration de 10^{-5} (g/ml) : histaminosthénie = 20 p. 100.

En présence de concentrations plus élevées d'ion cuivre le plasma humain normal renforce au contraire l'activité de l'histamine. Ce phénomène, que nous avons appelé « histaminosthénie », avait déjà été observé chez des malades atteints d'insuffisance hépatique (PARROT, MORDELET-DAMBRINE et LABORDE, 1959). Tous ces résultats sont regroupés dans la figure 9.

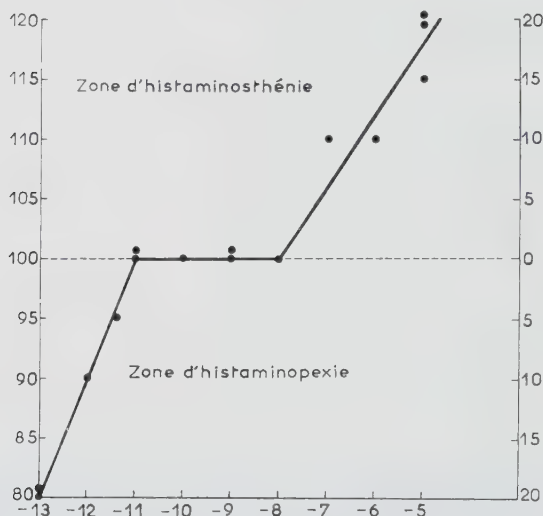


FIG. 9. — Activité pharmacologique de l'histamine (à concentration constante) en présence de plasma humain normal (à concentration constante) sous l'influence de diverses concentrations en ion Cu^{++} .

En abscisses : concentration de l'ion Cu^{++} indiquées sur une échelle logarithmique (chaque valeur est à diviser par 4).

En ordonnées : sur l'échelle de gauche, la valeur 100 représente la concentration d'histamine qui se trouve effectivement en présence de plasma et d'ions Cu^{++} . Les autres valeurs correspondent aux concentrations d'histamine qui, en l'absence de plasma, produisent la même action que la précédente.

Sur l'échelle de droite, sont exprimées les diverses valeurs de l'histaminopexie ou de l'histaminosthénie.

Le chlorure ferreux, le chlorure de nickel, le sulfate de zinc, le sulfate de chrome et le sulfate de manganèse n'ont aucunement inhibé l'histaminopexie, ces sels ayant été utilisés aux concentrations de 10^{-8} g/ml et 10^{-6} g/ml. On voit ainsi que l'ion sulfate ne joue aucun rôle dans le phénomène observé.

Pour étudier plus complètement l'action du cuivre, nous avons utilisé la technique de l'équilibre de dialyse suivi du dosage pharmacologique de l'histamine décrite par PARROT, URQUIA et LABORDE, 1951 *b*. Nous avons introduit du dichlorhydrate d'histamine à égale concentration de part et d'autre d'une membrane de collodion. Le sel d'histamine est dissout dans un milieu contenant du bicarbonate de sodium ($6,25 \times 10^{-4}$ g/ml), du chlorure de calcium ($2,5 \times 10^{-4}$) et du chlorure de potassium ($2,5 \times 10^{-4}$) (8) (concentrations exprimées en poids de sel anhydre). Le pH de ce milieu est de 8. En outre, le compartiment intérieur contient la fraction « plasmapexine I » extraite du sérum humain normal. Le tableau 3 indique la composition des lots.

(8) Produits Prolabo R. P. pour analyses.

TABLEAU 3. — *Composition des lots dans les expériences d'équilibre de dialyse.*

	Intérieur (ml)	Extérieur (ml)
Solution de dichlorhydrate d'histamine	8	8
Plasmapexine I	2	0
Eau déminéralisée	0	2

Le sel d'histamine, à la concentration de $1,25 \times 10^5$ (1), est dissout dans un milieu contenant : CO_3HNa : $6,25 \times 10^{-4}$, Cl_2Ca : $2,5 \times 10^{-4}$, ClK : $2,5 \times 10^{-4}$.

Les concentrations finales dans les deux compartiments sont donc :

Dichlorhydrate d'histamine	10^{-5} (1)
CO_3HNa	5×10^{-4} (1)
Cl_2Ca	2×10^{-4} (1)
ClK	2×10^{-4} (1)

(1) Les concentrations sont exprimées en g/ml.

Après un séjour de 24 heures à la température du laboratoire, dans toutes les expériences où l'on n'a pas ajouté de cuivre, l'histamine s'est déplacée vers le compartiment contenant la plasmapexine I.

En présence d'ion cuivre aux concentrations allant de 10^{-11} g/ml à 10^{-9} , aucun déplacement n'a été observé. Lorsque l'ion cuivre est ajouté à la concentration de 10^{-5} g/ml, on observe un déplacement en sens inverse. Ces résultats sont réunis dans le tableau 4.

TABLEAU 4

Equilibre de dialyse suivi de dosage de l'histamine par la méthode pharmacologique. Influence de la concentration additionnelle en ion Cu^{++} sur le déplacement de l'histamine. Ce déplacement centésimal peut être évalué par la formule suivante :

$$D = 100 \frac{I - E}{E}$$

dans laquelle I et E désignent les concentrations finales du sel d'histamine dans les compartiments intérieur et extérieur.

Concentration additionnelle en ion Cu^{++} (g/ml)	Déplacement centésimal (1)
0	17, 20, 22, 22, 25
10^{-11}	— 6 (2), — 5 (2), — 4 (2), 0, 0
10^{-10}	0
10^{-9}	0
10^{-5}	— 22, — 19, — 17.

(1) Chaque chiffre correspond à une mesure. Les valeurs positives correspondent à une captation de l'histamine par la plasmapexine I, les valeurs négatives à une répulsion.

(2) Valeurs ne différant pas significativement de zéro.

B. — DISCUSSION

Dans les marges de concentrations utilisées sur l'iléon isolé de Cobaye, l'ion cuivre n'a pas pu introduire de cause d'erreur par sa seule action. Il n'exerce aucune action contractante aux concentrations utilisées. De plus, nous avons systématiquement comparé des lots contenant, soit un mélange d'histamine et de sulfate de cuivre, soit un mélange de plasma, d'histamine et de sulfate de cuivre à la même concentration.

Inversement, nous n'avons pas eu l'occasion d'observer une diminution d'activité de l'histamine sous la simple influence du cuivre. CANY et LEPEINTRE (1957), qui ont observé le phénomène, ne l'ont guère obtenu avec netteté que dans des conditions de pH très différentes des nôtres (7,35 au lieu de 8).

On voit, d'autre part, qu'il y a un bon accord entre les résultats fournis par l'équilibre de dialyse et ceux que nous a donné la simple technique pharmacologique.

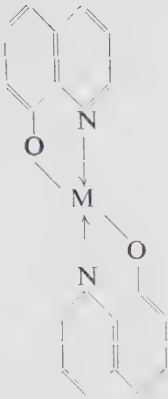
Le cuivre s'oppose à la captation de l'histamine par la plasmapexine I présente dans le sérum normal, et ceci s'explique vraisemblablement par la fixation de l'ion cuivre lui-même sur cette globuline. On sait, en effet, que cet ion présente une assez grande affinité pour les protéides en général, et PASQUIER et MACHEBŒUF (1950) ont notamment montré que l'ion cuivre a plus d'affinité pour les globulines que pour l'albumine.

On remarquera enfin, qu'en pathologie, dans plusieurs cas où l'histaminopexie sérique est faible ou nulle (PARROT et LABORDE, 1953 *a* ; PARROT, GALMICHE et SAINDELLE, 1961) il peut y avoir élévation de la cuprémie. Tel est le cas de l'asthme (TURPIN et coll., inédit), du rhumatisme articulaire aigu (TURPIN et coll., 1953 ; ABURAYA et coll., 1961) et de la polyarthrite chronique évolutive (PESTEL et coll., 1958). Cette élévation de la cuprémie englobe une augmentation parallèle du taux de la céruloplasmine et d'une fraction labile du cuivre plasmatique (TURPIN et coll., 1953).

LES AGENTS CHELATEURS

Les agents chélateurs sont des composés susceptibles de se combiner avec des ions métalliques polyvalents qui perdent alors toute activité physico-chimique. Ils réalisent des liaisons de coordination en fournissant une paire d'électrons au métal qu'ils séquestrent.

On peut classer les métaux en ordre décroissant selon la stabilité de leur liaison avec un chélateur (quel qu'il soit) : Pb^{++} , Cu^{++} , Ni^{++} , Co^{++} , Zn^{++} , Ca^{++} , Fe^{++} , Mn^{++} et Mg^{++} .



8 - Hydroxyquinoléine + un métal (M)

Action in vitro des agents chélateurs sur l'histaminopexie plasmatique.

Ayant montré que le cuivre est un puissant inhibiteur de l'histaminopexie, nous nous sommes demandé si les agents chélateurs étaient capables *in vitro* de la restituer.

Nous avons étudié à pH 8 l'action de l'E. D. T. A. calcique (9) et de divers agents anti-inflammatoires.

Nous avons utilisé des sérums normaux dialysés et dilués au 1/10 dans du liquide de Tyrode. Leur histaminopexie est de 20 p. 100, et nous les avons mis en présence d'ions cuivre à la concentration de $0,25 \times 10^{-11}$ g/ml. Celle-ci correspond à la plus petite concentration d'ion cuivre capable d'annuler l'histaminopexie. Nous avons ajouté extemporanément les divers chélateurs utilisés et nous avons évalué l'histaminopexie du mélange sérum-cuivre-chélateur par la technique pharmacologique décrite ci-dessus. Les lots d'histamine de référence contenaient des ions cuivre et le chélateur aux mêmes concentrations que les lots contenant le sérum.

L'E. D. T. A. calcique s'est montré le plus actif. Il restitue totalement l'histaminopexie inhibée par l'ion cuivre, dès la concentration de 10^{-9} g/ml.

La 8-hydroxyquinoléine est active à partir de la concentration de 10^{-6} g/ml.

L'antipyrine et le salicylate de sodium présentent la même propriété, mais seulement à partir de la concentration de 10^{-4} g/ml.

Enfin, le phosphate de dexaméthazone (10) n'est actif qu'à partir de la concentration de 10^{-3} g/ml. Ces résultats sont regroupés dans la figure 10.

Nous avons en outre montré que ces produits ne restituent pas *in vitro* l'histaminopexie de sérums d'allergiques ou de rats surrénalectomisés.

Ces résultats sont confirmés par la technique de l'équilibre de dialyse (voir tableau 5).

(9) Complexe calcique du sel disodique de l'acide éthylène-diamino-tétra-acétique.

(10) Soludécadron DELAGRANGE.

TABLEAU 5

Equilibre de dialyse suivi de dosage de l'histamine par la méthode pharmacologique. Tous les dialyseurs contiennent du cuivre dans les deux compartiments à la concentration de 10^{-11} g/ml. Influence de certains agents chélateurs sur le déplacement centésimal.

Chélateur	Concentration (g/ml)	Déplacement centésimal (1)
0		— 6, — 5, — 4, 0, 0
Phosphate de dexaméthazone	4×10^{-4}	30
Salicylate de Na	10^{-4}	10, 11, 11, 18, 25
Antipyrine	10^{-4}	12
8-OH-quinoléine	10^{-6}	22
E.D.T.A. calcique	10^{-9}	33

(1) Chaque chiffre correspond à une mesure.

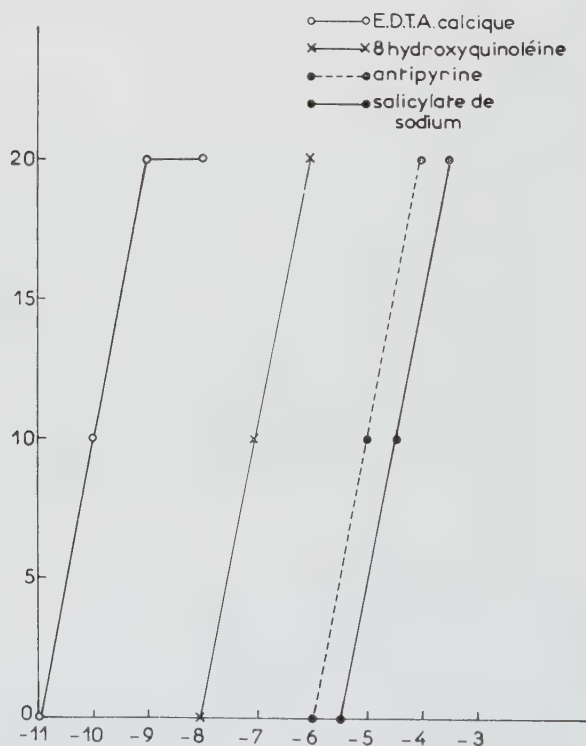


FIG. 10. — Histaminopexie plasmatique évaluée par la technique pharmacologique. Influence de certains chélateurs en présence d'ion cuivre.

Sur l'axe horizontal : concentrations des agents chélateurs dans les lots d'expérience. Les valeurs sont indiquées sur une échelle logarithmique.

Sur l'axe vertical : histaminopexie plasmatique (p. 100). L'ion Cu^{++} est présent dans le milieu à la concentration de $0,25 \times 10^{-11}$ g/ml. En l'absence d'ion cuivre additionnel, l'histaminopexie de tous les plasmas utilisés a été de 20 p. 100.

LES FACTEURS HORMONAUX

HYPOPHYSE

En 1935, PERLA et ROSEN ont montré que l'hypophysectomie augmente la sensibilité du Rat à l'histamine. Ce fait a été confirmé par NOBLE et COLLIP (1941).

L'administration d'extraits anté-hypophysaires (PERLA, 1935) ou de corticostimuline (NOBLE et COLLIP, 1941) restitue la sensibilité normale.

TUCHMANN-DUPLESSIS, PARROT et LABORDE (1954) ont donc étudié l'influence de l'hypophyse sur l'histaminopexie sérique.

Des rats mâles et femelles (de 150 à 180 g) ont été hypophysectomisés par voie parapharyngienne, puis maintenus à 22° C, et ont reçu un régime riche en protéides. Ils ont été sacrifiés 19 jours après l'intervention. Le sérum de tous les animaux était dénué de pouvoir histaminopexique. Une dialyse longue a fait réapparaître l'histaminopexie.

Il est possible de la restituer partiellement chez le Rat hypophysectomisé par des injections sous-cutanées de corticostimuline, ou de cortisone. Chez ces animaux, on constate que le poids des surrénales augmente par rapport aux témoins hypophysectomisés non traités, et que la bande soudanophobe de la zone fasciculée des surrénales est amincie. Il y a donc une compensation partielle de l'hypofonctionnement des surrénales.

Les modifications de l'histaminopexie plasmatique observées chez le Rat après hypophysectomie semblent donc liées à l'insuffisance cortico-surrénale qui en résulte.

CORTEX SURRENAL

1° Ablation

Dès 1920, les expériences de DALE ont montré que l'ablation des glandes surrénales chez le Chat augmente la sensibilité de cet animal à l'histamine. La dose mortelle de l'histamine injectée est également très abaissée après surrénalectomie chez d'autres espèces animales et en particulier chez le Rat (CRIVELLARI, 1927 ; SCOTT, 1928 ; WYMAN, 1928 ; MARMORSTON-GOTTESMAN et GOTTESMAN, 1928 ; INGLE, 1937 ; NOBLE et COLLIP, 1941 ; HOUSSEY, 1953).

En outre, certains auteurs ont montré que le choc anaphylactique est

plus grave chez l'animal surrénalectomisé (KEPINOW, 1922 *a* ; FLASHMANN, 1926 ; WYMAN, 1929).

Divers mécanismes ont été invoqués pour expliquer cette augmentation de la toxicité de l'histamine en l'absence des glandes surrénales. Mais les résultats contradictoires obtenus par différents auteurs montrent qu'aucun de ces mécanismes n'est pleinement satisfaisant.

Nous nous sommes donc demandé si l'étude de l'histaminopexie plasmatique chez le Rat après surrénalectomie pouvait fournir une explication valable à l'augmentation de la toxicité de l'histamine.

Nous avons particulièrement étudié l'influence du chlorure de sodium contenu dans l'eau de boisson.

A. — HISTORIQUE

a) *Hypersensibilité à l'histamine*

Le problème s'est posé très tôt de savoir quelle partie de la surrénale est responsable de ce phénomène. Pour WYMAN (1928), l'augmentation de la toxicité de l'histamine chez le Rat surrénalectomisé serait due exclusivement à l'absence de la médullaire. Pour le démontrer, cet auteur effectue des auto-greffes des surrénales dans la paroi abdominale. Dans ces conditions, seule la corticale se développe, alors que la médullaire dégénère. Or la greffe de la cortico-surrénale ne restitue pas la sensibilité normale des rats à l'histamine, alors qu'une seule injection d'adrénaline la restitue.

Cependant, pour la plupart des auteurs, c'est à l'absence de la cortico-surrénale qu'est due l'hypersensibilité à l'histamine après surrénalectomie. Telle est l'opinion de KELLAWAY et COWELL (1923), et de SCOTT (1928).

PERLA et MARMORSTON-GOTTESMAN (1929, 1931) ont montré que la toxicité de l'histamine chez le Rat surrénalectomisé diminue sous l'influence d'injections quotidiennes d'extraits cortico-surrénaux, tandis que l'adrénaline est peu efficace. NOBLE et COLLIP (1941) ont observé le même effet avec des injections de désoxycorticostérone.

Pour INGLE (1937), les deux parties de la surrénale joueraient un rôle. Cet auteur, greffant les surrénales dans l'ovaire, montre que la sensibilité à l'histamine est alors inférieure à celle des animaux surrénalectomisés, mais reste supérieure à celle des animaux normaux. Il explique la divergence de ses résultats avec ceux de WYMAN par l'insuffisance fonctionnelle de la cortico-surrénale greffée dans le tissu musculaire de la paroi abdominale.

b) *Taux d'histamine dans le sang et les tissus*

Le taux d'histamine dans le sang et dans différents tissus a été l'objet de très nombreuses investigations. Cependant, les études systématiques concernant l'influence de l'eau de boisson ont été très peu nombreuses.

Pour WILSON (1941) chez le Lapin, l'histaminémie du sang total est plus que doublée après surrénalectomie lorsque les animaux reçoivent comme boisson de l'eau salée à 9 p. 1000.

Pour ROSE et BROWNE (1940) le taux d'histamine dans le sang total resterait inchangé chez le Rat surrénalectomisé depuis 11 jours et recevant comme boisson de l'eau salée (valeur moyenne : 30 $\mu\text{g/l}$). Il serait légèrement augmenté dans le foie (2 $\mu\text{g/g}$ au lieu de 1,6 $\mu\text{g/g}$) et dans les poumons (10 $\mu\text{g/g}$ au lieu de 7 $\mu\text{g/g}$) et presque doublé dans l'estomac (environ 25 $\mu\text{g/g}$ au lieu de 15 $\mu\text{g/g}$). Lorsque les animaux reçoivent de l'eau salée durant les 7 premiers jours après l'intervention et de l'eau pure durant les 4 jours suivants, le taux de l'histamine gastrique serait supérieur au triple de sa valeur normale.

Pour MARSHALL (1943), chez le Rat surrénalectomisé buvant de l'eau salée, le taux de l'histamine s'élèverait dans le sang total (valeurs moyennes : 1 500 $\mu\text{g/l}$ au lieu de 1 000 $\mu\text{g/l}$), dans le foie (77 $\mu\text{g/g}$ au lieu de 7 $\mu\text{g/g}$) et dans les poumons (67 $\mu\text{g/g}$ au lieu de 53 $\mu\text{g/g}$), mais non dans l'estomac (35 $\mu\text{g/g}$).

Pour HICKS et WEST (1958), le taux de l'histamine dans divers tissus (peau, foie, poumons) reste inchangé chez le Rat 4 jours après surrénalectomie si l'animal boit de l'eau salée, mais est multiplié par 2 à 6 si l'animal boit de l'eau pure.

Pour BARTLET et LOCKETT (1959), le taux de l'histamine dans la peau et dans la paroi intestinale s'élève après surrénalectomie chez le Rat buvant de l'eau salée.

Enfin, TELFORD (1963) a observé la même augmentation du taux de l'histamine dans divers tissus chez le Rat surrénalectomisé, que l'eau de boisson soit salée ou non.

c) Histaminolyse

De nombreux auteurs ont tenté d'expliquer les troubles du métabolisme de l'histamine apparaissant après la surrénalectomie par des modifications de l'activité de l'histaminase. L'histaminase est l'enzyme catabolisant l'histamine par désamination oxydative (BEST et MAC HENRY, 1930). Pour ZELLER (1938), il s'agirait de la diaminoxidase car elle serait également capable d'oxyder d'autres amines.

Ainsi, KARADY, ROSE et BROWNE (1940) ont observé une diminution de l'histaminase *in vitro* dans les poumons de rats surrénalectomisés depuis 10 jours et recevant comme boisson de l'eau salée. Cette diminution est beaucoup plus importante encore quand les animaux boivent de l'eau pure durant les 3 jours précédant le sacrifice. Pour ces mêmes auteurs, l'administration d'extraits cortico-surrénaux diminue le taux de l'histaminase pulmonaire. TELFORD et WEST (1961) ont observé une diminution du taux de l'histaminase *in vitro* dans l'iléon de rats surrénalectomisés buvant de l'eau pure.

Une diminution de l'activité histaminasique *in vitro* dans divers tissus a également été observée après surrénalectomie chez le Chat (HAEGER, JACOBSON et KAHLSON, 1952) et chez le Cobaye (KAHLSON et coll., 1953).

Au contraire, VALETTE et HUIDOBRO (1957) ont montré chez le Rat que l'histaminase s'élève dans le sang et dans l'intestin au cours des premiers jours suivant la surrénalectomie.

Cependant, l'influence de l'histaminase après surrénalectomie est contestée par SCHAYER et coll. (1952).

Ces auteurs, utilisant de l'histamine radiomarquée sur le carbone 14, n'ont montré chez la Souris, aucune différence entre l'animal surrénalectomisé et l'animal normal dans la capacité de sa destruction.

Cette constatation est confirmée chez le Rat par BJURÖ (1963). Cet auteur administrant de l'histamine radiomarquée à des rats surrénalectomisés, montre que l'excrétion urinaire de celle-ci est la même, que les animaux aient reçu ou non de l' α -aminoguanidine qui est un inhibiteur de l'histaminase couramment utilisé.

d) *Histamino-formation*

D'autres auteurs ont étudié *in vitro* la formation d'histamine par décarboxylation enzymatique de l'histidine. TELFORD et WEST (1961) n'ont observé aucune modification *in vitro* de l'activité de l'histidine-décarboxylase dans le foie et dans l'estomac du Rat surrénalectomisé depuis 4 jours. Au contraire, SCHAYER (1956), utilisant de l'histidine radiomarquée par le carbone 14, met en évidence chez le Rat une augmentation *in vitro* de la formation d'histamine radiomarquée dans le poumon et la peau dès le deuxième jour après la surrénalectomie.

Ces résultats sont confirmés par BJURÖ (1963) sur la portion glandulaire de l'estomac.

e) *Histaminopexie*

Il y a une douzaine d'années, PARROT et LABORDE (1952 *a*) avaient montré que le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin s'annule chez le Rat mâle 4 jours après surrénalectomie lorsque l'animal boit de l'eau salée, et reste nul pendant au moins un mois. L'annulation a été confirmée par DI MAGGIO et CIACERI (1961 *a*) aussi bien par la technique pharmacologique que par une méthode électrophorétique.

L'histaminopexie sérique du Rat surrénalectomisé est restituée *in vitro* à la suite d'une dialyse prolongée du sérum sur une solution de chlorure de sodium à 9 p. 1 000 (PARROT et LABORDE, 1952 *b*, 1953 *b*). Le même résultat est obtenu avec des sérums de malades allergiques (PARROT, URQUIA et LABORDE, 1952 *a*).

Nous avons étudié chez le Rat privé de surrénales l'influence de l'eau de boisson sur l'histaminopexie plasmatique. Nous avons cherché une éventuelle corrélation avec l'histaminémie plasmatique, d'une part, et tissulaire, de l'autre.

B. — TECHNIQUE

Nous avons utilisé des rats Wistar mâles de 80 à 140 g. Les animaux ont été anesthésiés au tribromo-éthanol (0,2 g/kg par voie intra-péritonéale). Après avoir incisé la peau dorsale sur la ligne médiane, la région du pôle supérieur du rein a été abordée par une incision musculaire juxta-vertébrale de chaque côté, dont la limite supérieure atteint le rebord costal. Les glandes ont été enlevées d'un seul bloc avec leur capsule fibreuse. Nous avons évité d'ouvrir cette capsule, pour ne pas déchirer la glande dont les débris pourraient ainsi se regreffer *in situ*. Nous avons en outre effectué un évidement de la graisse avoisinant le pôle supérieur du rein, dans laquelle peuvent se trouver des surrénales accessoires. Trente-quatre animaux témoins ont subi une intervention fictive (lot 1) et ont toujours reçu comme boisson de l'eau pure. Tous les animaux surrénalectomisés ont reçu comme boisson de l'eau physiologique (ClNa à 9 p. 1 000) durant les 5 premiers jours après l'intervention. Ensuite, deux groupes ont été constitués ; trente-neuf animaux continuèrent à boire de l'eau salée (lot 2), trente-six animaux reçurent de l'eau pure durant les 48 heures suivantes (lot 3). Un autre groupe de 18 animaux n'a pas été opéré. Ils ont reçu une injection quotidienne de 5 ml de chlorure de sodium à 30 p. 1 000 par voie intra-péritonéale, la dernière injection étant effectuée une heure avant le sacrifice (lot 4).

Le taux de sodium contenu dans les aliments de tous nos animaux a été évalué à 1,8 mg/g.

L'évolution du poids des animaux nous a servi de test pour apprécier l'insuffisance surrénale. Nous avons donc pesé tous les animaux chaque jour, et nous les avons sacrifiés à l'éther au septième jour après l'intervention.

A l'autopsie, l'ablation des glandes surrénales a été vérifiée ainsi que l'absence de glandes aberrantes dans la région péri-rénale. Le sang a été prélevé par cardiectomie pour évaluer l'histaminopexie et l'histaminémie plasmatiques. Nous avons été contraint de mélanger les plasmas de deux ou trois animaux en raison de la petite quantité de plasma recueilli.

Pour le dosage de l'histamine tissulaire, nous avons choisi le foie et les poumons.

L'histaminopexie a été évaluée par la technique pharmacologique décrite ci-dessus (voir p. 12). Les dosages d'histamine dans le plasma et les tissus ont été effectués par la technique décrite ci-dessus (voir p. 21).

C. — RÉSULTATS

a) *Etude de la croissance*

Le poids moyen des rats normaux a augmenté de 40 p. 100 en une semaine.

Le poids moyen des animaux du lot 1 a augmenté de 21 p. 100 dans le même délai.

Le poids moyen des animaux du lot 2 est resté inchangé car l'ablation des surrénales n'a été suivie que de conséquences réduites au minimum en raison de l'ingestion de chlorure de sodium.

Chez les animaux du lot 3, l'état général s'est aggravé dès que le chlorure de sodium a été supprimé de leur boisson. Un tiers d'entre eux sont morts après 48 heures de ce régime, et le poids moyen des survivants a été très significativement inférieur à celui des animaux du lot 2 évalué au même délai (écart-réduit : 5,6, ce qui correspond à un coefficient de risque de 10^{-6}).

Quant aux animaux du lot 4, leur poids a augmenté de 25 p. 100 en une semaine.

Ces résultats sont regroupés dans le tableau 6.

b) *Variations de l'histaminopexie plasmatique*
(voir tableau 7)

L'histaminopexie plasmatique a été évaluée chez 33 rats normaux (fig. 11). La moyenne est de 18,9 (écart-type : 3,5).

Chez les animaux ayant subi une intervention fictive (lot 1), elle est de 18,3 (écart-type : 2,3). Elle ne diffère pas significativement de celle que l'on observe chez les rats normaux ($t = 0,54$ pour 43 degrés de liberté).

Chez les animaux surrénalectomisés ayant bu de l'eau salée à 9 p. 1 000 depuis l'intervention, l'histaminopexie plasmatique est quasiment annulée au septième jour après l'intervention (moyenne : 2,0, écart-type : 2,5).

Par contre, chez les animaux surrénalectomisés ayant bu de l'eau pure durant les 48 heures précédant le sacrifice, on voit que l'histaminopexie est quasiment normale (moyenne : 16,2, écart-type : 3,8).

En outre, nous avons étudié l'évolution de l'histaminopexie plasmatique en fonction du délai post-opératoire.

On voit (fig. 12) que l'histaminopexie plasmatique diminue progressivement pour s'annuler au cinquième jour.

Enfin, la valeur moyenne de l'histaminopexie plasmatique des animaux du lot 4 est de 19,3 (écart-type : 1,9). Elle ne diffère pas significativement de celle des rats normaux ($t = 0,29$ pour 38 degrés de liberté).

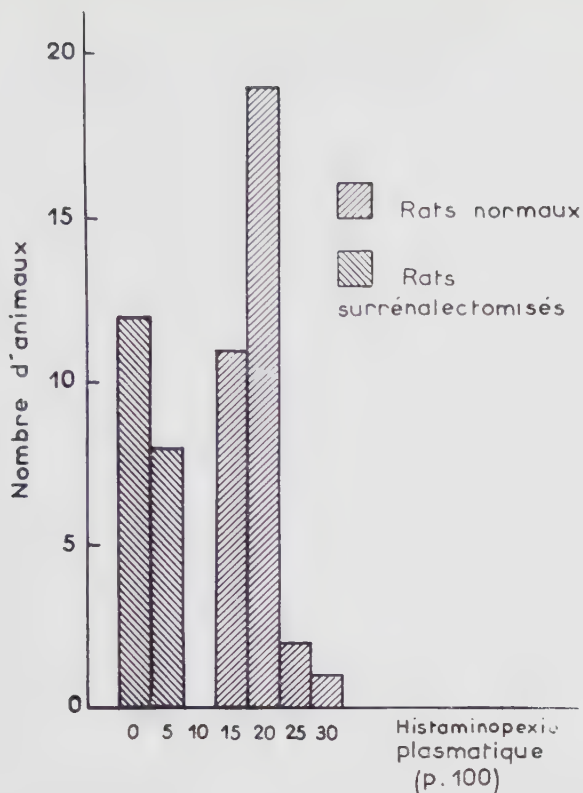


FIG. 11. — Histogramme montrant la répartition des valeurs de l'histaminopexie plasmatique chez 33 rats normaux et chez 20 rats surrénalectomisés depuis 7 jours, et ayant reçu comme boisson de l'eau salée.

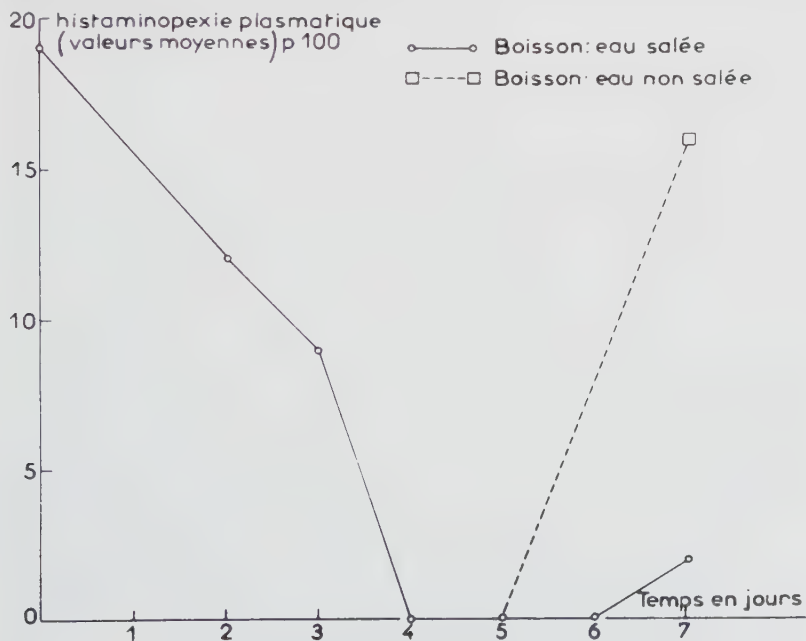


FIG. 12. — Evolution de l'histaminopexie plasmatique chez le Rat après surrénalectomie.

TABLEAU 6

Variations du poids moyen des animaux, le chiffre 100 étant arbitrairement choisi comme valeur initiale.

Jours	Rats normaux		Lot 1		Lot 2		Lot 3		Lot 4	
	Moyennes	σ (1)	Moyennes	σ (1)	Moyennes	σ (1)	Moyennes	σ (1)	Moyennes	σ (1)
0	100		100		100		100		100	
1	104	2	103	3	95	2			105	1
2	110	3	107	3	98	5			108	2
3	115	3	112	4	103	8			112	4,5
4	119	5			97	6			116	5,5
5	125	5	117	10	98	7	99	6	118	6
6	130	4	117	6	99	6	91	3	121	8
7	140	4	121	8	100	9	89	8	125	7

Les rats normaux sont au nombre de 33, et ont bu de l'eau pure.

Lot 1 : animaux ayant subi une intervention fictive et ayant bu de l'eau pure (au nombre de 34).

Lot 2 : animaux surrénalectomisés avant bu de l'eau salée durant les 7 jours après l'intervention (au nombre de 39).

Lot 3 : animaux surrénalectomisés avant bu de l'eau salée les 5 premiers jours après l'intervention, et de l'eau pure durant les 2 jours précédant le sacrifice (au nombre de 36).

Lot 4 : animaux non opérés avant reçu chaque jour une injection d'une solution hypertonique de chlorure de sodium (au nombre de 18).

(1) Ecart-type.

c) *Variations de l'histaminémie plasmatique*
(voir tableau 7)

Nous avons évalué l'histaminémie plasmatique chez 8 rats normaux : la valeur moyenne, exprimée en dichlorhydrate d'histamine, est de 157 $\mu\text{g/l}$ (écart-type = 79).

Chez les animaux ayant subi une intervention fictive (lot 1), l'histaminémie plasmatique moyenne est de 191 $\mu\text{g/l}$ (écart-type = 78). Ce taux ne diffère pas significativement de celui des rats normaux ($t = 0,94$ pour 17 degrés de liberté).

Au contraire, chez les rats surrénalectomisés ayant bu de l'eau salée durant les 7 jours suivant l'intervention (lot 2), la valeur moyenne de l'histaminémie plasmatique (294 $\mu\text{g/l}$, écart-type = 70) est plus élevée que chez les animaux ayant subi une intervention fictive, et le calcul statistique (11) montre qu'il existe moins d'une chance sur cent pour que cette augmentation soit due au hasard ($t = 3$ pour 18 degrés de liberté).

Il n'en est pas de même chez les rats surrénalectomisés depuis 7 jours et buvant de l'eau pure depuis 48 heures (lot 3). Dans ce groupe, l'histaminémie plasmatique moyenne (199 $\mu\text{g/l}$, écart-type = 62) ne diffère pas significativement de celle des rats ayant subi une intervention fictive ($t = 0,27$ pour 19 degrés de liberté) (voir fig. 12).

Enfin, chez les animaux ayant reçu pendant une semaine des injections quotidiennes de chlorure de sodium (lot 4), l'histaminémie plasmatique moyenne demeure inchangée (159 $\mu\text{g/l}$, écart-type = 102).

d) *Variations du taux d'histamine dans le foie et les poumons*
(voir tableau 7)

On remarquera, malgré la grande dispersion des valeurs trouvées, que le taux moyen d'histamine tissulaire s'élève plus lorsque les rats surrénalectomisés ont bu de l'eau salée, que lorsqu'ils ont bu de l'eau pure dans les 48 heures précédant le sacrifice.

D. — DISCUSSION

Ainsi, c'est lorsque les conséquences de la surrénalectomie sont atténuées par l'administration d'eau salée que l'histaminopexie plasmatique atteint ses valeurs les plus basses. Au contraire, lorsque ses conséquences sont graves, entraînant rapidement une prostration et une importante chute pondérale, l'histaminopexie est presque normale.

D'autre part, les valeurs de l'histaminopexie plasmatique semblent déter-

(11) Nous remercions M. Jacques SAYAG, chef de Travaux de Physique à la Faculté des Sciences d'Orsay, d'avoir bien voulu nous aider de ses conseils.

TABLEAU 7

Valeurs de l'histaminopexie plasmatique et des taux de l'histamine dans le plasma, le foie et les poumons

Lots	Nombre d'animaux	Histaminopexie plasmatique (p. 100)				Histaminémie plasmatique (*)				Histamine hépatique (**)			Histamine pulmonaire (**)		
		Nombre de mesures	Moyennes	Ecart-types		Nombre de mesures	Moyennes	Ecart-types		Nombre de mesures	Moyennes	Ecart-types	Nombre de mesures	Moyennes	Ecart-types
Normaux	33	33	18,9	3,5		8	157	79							
1	34	12	18,3	2,3		11	191	78		11	0,8	0,2	13	3,5	1,0
2	39	20	2,0	2,5		9	294	70		14	1,8	0,6	16	5,15	2,2
3	36	16	16,2	3,8		10	199	62		14	1,5	1,0	13	3,5	1,1
4	18	7	19,3	1,9		7	159	102							

(*) Exprimée en microgrammes de dichlorhydrate d'histamine par litre de plasma.

(**) Exprimée en microgrammes de dichlorhydrate d'histamine par gramme de tissu.

Lot 1 : animaux 7 jours après une intervention fictive ayant bu de l'eau pure.

Lot 2 : animaux surrénalectomisés depuis 7 jours ayant bu de l'eau salée.

Lot 3 : animaux surrénalectomisés depuis 7 jours ayant bu de l'eau salée les 5 premiers jours après l'intervention, et de l'eau pure les deux jours suivants.

Lot 4 : animaux non opérés ayant reçu depuis 7 jours une injection quotidienne d'une solution hypertonique de chlorure de sodium (à 3C p. 1 000).

minées par la nature de la boisson reçue durant les 48 heures précédant le prélèvement et indépendantes de la boisson reçue antérieurement. Ainsi, huit rats ont bu de l'eau pure durant les 5 premiers jours après l'intervention et de l'eau salée les 2 jours suivants : l'histaminopexie plasmatique de ces animaux a été trouvée nulle (7 fois) et égale à 5 (une fois).

Il est peu probable que le sodium ingéré ait pu par lui-même abaisser l'histaminopexie. D'ailleurs, l'administration quotidienne de chlorure de sodium hypertonique à des rats normaux (animaux du lot 4) n'a nullement modifié l'histaminopexie.

En ce qui concerne les taux d'histamine plasmatique et tissulaire, nous observons une dispersion considérable de toutes les valeurs, qui apparaît également dans de nombreuses publications. Pour les taux d'histamine tissulaire, elle pourrait s'expliquer par des variations de la teneur des tissus en eau, et de là viendraient peut-être les résultats contradictoires trouvés dans la littérature. Cependant, nos valeurs moyennes sont augmentées lorsque l'absence des surrénales est corrigée par l'administration de chlorure de sodium, mais non lorsqu'elle donne lieu à des manifestations graves.

Les variations de l'histaminopexie plasmatique observées ici chez le Rat surrénalectomisé selon la nature de l'eau de boisson sont à rapprocher des variations de l'histaminurie du Rat femelle étudiées par ANGERVALL, BJURÖ et WESTLING (1961).

Ces auteurs ont montré que lorsque l'animal surrénalectomisé reçoit comme boisson de l'eau pure après l'intervention, il excrète beaucoup moins d'histamine dans ses urines que lorsqu'il reçoit de l'eau salée.

Pour expliquer ces résultats, ANGERVALL et coll., avaient proposé l'hypothèse qu'au cours de l'insuffisance surrénale sévère, qui apparaît lorsque les rats boivent de l'eau pure, l'histamine s'accumulerait dans les tissus. La correction de l'insuffisance surrénale par l'administration d'eau salée permettrait une augmentation du volume sanguin circulant, aboutissant ainsi à une élévation de l'excrétion urinaire de l'histamine.

Nos résultats ne semblent guère confirmer cette hypothèse, car les taux d'histamine tissulaire s'élèvent lorsque l'insuffisance surrénale est corrigée par l'eau salée, et non lorsque l'insuffisance surrénale est sévère.

En 1963, BJURÖ confirme l'existence d'une hyperhistaminurie chez le Rat femelle surrénalectomisé buvant de l'eau salée ; il explique ce fait par une formation accrue d'histamine endogène principalement dans la portion glandulaire de l'estomac.

En effet, cet auteur injecte par voie intra-veineuse de l'histidine radiomarquée à des rats surrénalectomisés depuis une semaine. Il constate que le taux d'histamine radiomarquée dans la portion glandulaire de l'estomac est très élevé lorsque les animaux ont bu de l'eau salée durant les 24 heures précédant le sacrifice, après avoir bu de l'eau pure les 6 premiers jours après l'intervention.

Pour BJURÖ, la disparition des hormones cortico-surrénales activerait

l'histidine-décarboxylase de l'estomac, mais l'activité de celle-ci ne pourrait se manifester qu'au-dessus d'une certaine concentration d'ion sodium. Cette conception s'appuie sur des essais *in vitro* : en l'absence de sodium, l'histidine-décarboxylase de l'estomac ne manifeste aucune activité tant chez le Rat normal que chez le Rat surrénalectomisé.

Or, lorsque les animaux opérés boivent de l'eau pure, l'absence des hormones cortico-surrénales entraîne un abaissement considérable du taux de sodium de l'estomac et l'histidine-décarboxylase ne peut agir. Il suffit alors d'administrer du sodium *per os* pour faire apparaître une importante histamino-formation, qui expliquerait l'élévation de l'histaminurie.

En conclusion, il apparaît que l'axe hypophyso-surrénalien joue un rôle de premier plan dans le maintien de l'histaminopexie plasmatique.

2° Influence des hormones cortico-surrénales

a) Sur le Rat surrénalectomisé

Si, à des rats surrénalectomisés depuis 4 ou 8 jours, on injecte, par voie intrapéritonéale, de l'acétate de cortisone ou de l'acétate de désoxycorticostérone à la dose de 0,5 mg/100 g 4 heures avant le sacrifice, le pouvoir histaminopexique revient à des valeurs presque normales (PARROT et LABORDE, 1952 *b*, 1953 *b*). Avec une seule injection de cortisone, le pouvoir histaminopexique se maintient à sa valeur maximale de 25 p. 100 pendant un délai d'au moins 15 jours, puis diminue et s'annule entre trois semaines et un mois (PARROT et LABORDE, inédit). L'étude systématique de divers corticoïdes a montré que la restitution de l'histaminopexie sérique chez le Rat surrénalectomisé est en relation avec l'activité « minéralo-corticoïde » de ces substances (PARROT et MORDELET-DAMBRINE, 1963).

b) Sur le Rat normal

Des rats normaux reçoivent de l'acétate de cortisone à la même dose (0,5 mg/100 g) par voie intrapéritonale. Quatre heures après, le pouvoir histaminopexique est diminué de moitié. Une étude systématique a été entreprise avec des doses croissantes (0,5 mg, 5 mg et 10 mg par 100 g). Le pouvoir histaminopexique diminue en quatre heures, s'annule vers 12 à 18 heures et s'inverse même, pour les doses les plus fortes, au bout de 1, 2 et 3 jours (PARROT et LABORDE, 1954). Le mécanisme d'une telle transformation est inconnu. Avec une injection d'une forte dose de cortisone (10 mg/100 g) à des rats normaux, on a pu reproduire expérimentalement « l'histaminosthénie ». Rappelons que ce phénomène avait déjà été observé avec le sérum de malades atteints d'insuffisance hépatique (PARROT, MORDELET-DAMBRINE et LABORDE, 1959).

3^o Mécanisme physiologique de l'action des agents anti-inflammatoires sur le Rat surrénalectomisé

Le Rat surrénalectomisé recevant de l'eau salée a servi de test pour préciser le mécanisme physiologique par lequel agissent divers agents anti-inflammatoires.

PARROT et LABORDE (1956 *a*) avaient déjà montré que le salicylate de sodium est capable de restituer l'histaminopexie sérique du Rat surrénalectomisé. Tel est aussi le cas de l'antipyrine, d'une phénothiazine anti-inflammatoire et anti-choc, le 4909 RP (12) et d'un dérivé magnésien du thiophène (13) (PARROT et LABORDE, 1960). DI MAGGIO et CIACERI (1961 *a, b, c*) ont montré que certains flavonoïdes tels que la quercétine, l'héspéridine et le méthylesculétol ont la même action.

Nous avons eu l'occasion d'étudier chez l'Homme les variations de l'histaminopexie sérique au cours de la goutte (PARROT, GALMICHE et SAINDALLE, 1961) : plus la crise est violente, plus l'histaminopexie est basse. Elle remonte et tend à redevenir normale entre les crises ou après la crise. La figure 13 montre l'évolution du pouvoir histaminopexique en fonction de l'état clinique chez le même malade.

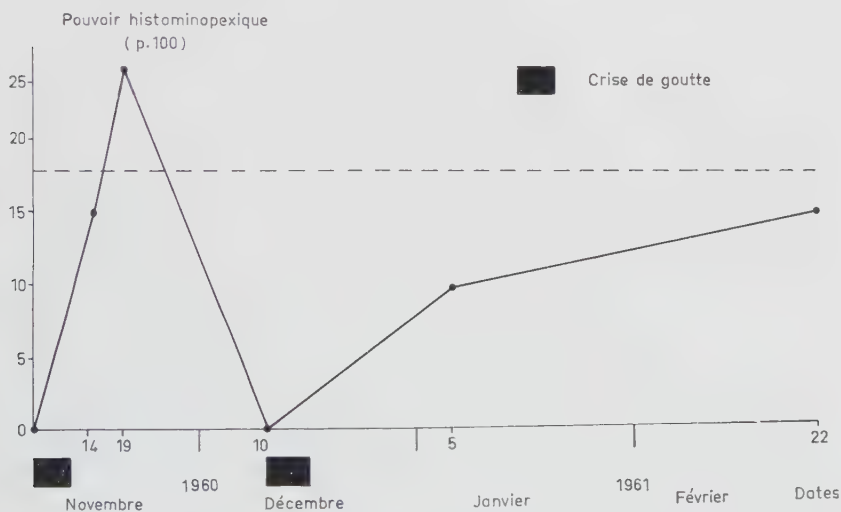


FIG. 13. — Evolution de l'histaminopexie plasmatique chez un goutteux.

La colchicine étant le médicament de choix utilisé dans le traitement de la crise de goutte, nous avons étudié son action sur l'histaminopexie sérique du Rat surrénalectomisé (PARROT et SAINDALLE, 1961).

(12) Chlorhydrate de chloro-3 (diéthylamino-3 propyl-10) phénothiazine.

(13) Tripropyl-thiophène-sulfonate de magnésium.

A. — TECHNIQUE

Nous avons utilisé des rats mâles Wistar, de 80 à 120 g surrénalectomisés depuis 4 jours. Ces animaux ont reçu depuis l'intervention une solution de ClNa à 9 p. 1 000 comme eau de boisson. La colchicine a été injectée par voie intrapéritonéale à la dose de 0,4 mg/kg à 17 rats surrénalectomisés depuis 4 jours.

B. — RÉSULTATS

On voit (fig. 14) que la colchicine est capable de restituer l'histaminopexie sérique chez le Rat surrénalectomisé, mais à la différence des autres agents anti-inflammatoires étudiés, son action est remarquable par sa lenteur et sa durée. La restitution de l'histaminopexie est en effet totale seulement 48 heures après l'injection, et persiste environ une semaine.

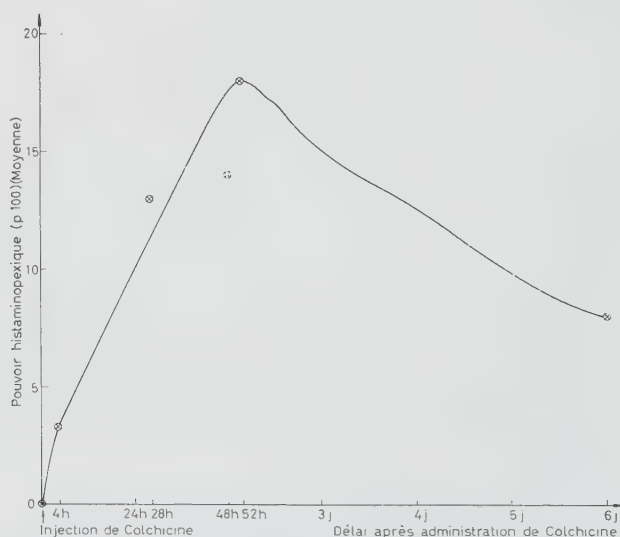


FIG. 14. — Evolution de l'histaminopexie sérique chez le Rat surrénalectomisé après administration de colchicine.

Cette nouvelle action de la colchicine présente la même lenteur que ses effets classiques ; pour expliquer cette particularité, on admet généralement que la colchicine serait inactive par elle-même, mais qu'elle se transformerait dans l'organisme des homéothermes en un produit actif. Il s'agit d'un dérivé d'oxydation ; c'est donc à lui, vraisemblablement, qu'il faut attribuer aussi l'action observée ici.

Un autre médicament utilisé dans le traitement de la crise de goutte, la phénylbutazone, s'est montré également actif (SAINDELLE et PARROT, 1961) :

à la dose de 50 mg/kg, elle restitue l'histaminopexie sérique du Rat surrénalectomisé. Son action est maximale en 6 heures et est quasiment épuisée en 8 heures (voir fig. 15).

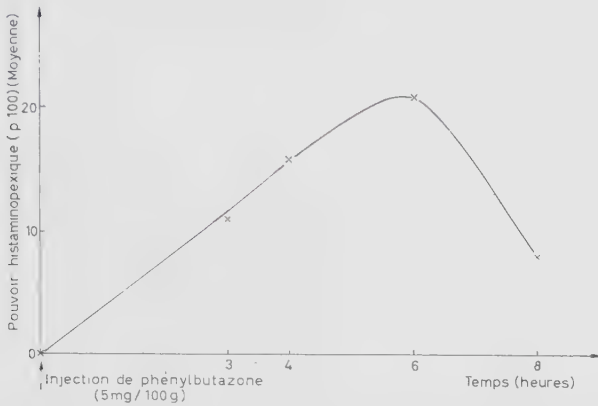


FIG. 15. — Evolution de l'histaminopexie sérique chez le Rat surrénalectomisé après administration de phénylbutazone.

4^o Rôle de l'acide ascorbique

On sait que l'acide ascorbique diminue la toxicité de l'histamine et l'histamino-formation. PARROT et LABORDE (1953 *b*) ont soumis des cobayes mâles à un régime scorbutigène. Au bout de 12 jours de ce régime, l'histaminopexie sérique est nulle. Elle est restituée par l'administration d'acide L-ascorbique *per os*, à la dose de 50 mg par animal et par jour, pendant 5 jours.

Comme les sérums de rats surrénalectomisés ou hypophysectomisés, le sérum de Cobaye scorbutique retrouve un pouvoir histaminopexique après une dialyse prolongée.

L'annulation du pouvoir histaminopexique chez le Cobaye scorbutique peut avoir comme origine une certaine insuffisance corticosurrénale ; en effet, malgré l'hyperplasie cortico-surrénale du scorbut, la sécrétion et l'efficacité des corticostéroïdes sont diminuées.

MEDULLO-SURRENALE

Nous nous sommes demandé à quelle partie des surrénales il fallait rattacher la disparition de l'histaminopexie plasmatique chez le Rat surrénalectomisé.

Nous avons donc étudié l'influence de la destruction de la médulla. Pour cela, nous avons greffé les glandes surrénales *in situ*. Dans ces

conditions, comme l'a observé WYMAN (1928), seule la corticale se maintient, alors que la médullaire dégénère.

Nous avons en outre étudié l'influence de l'eau de boisson, en raison des résultats obtenus après surrénalectomie.

A. — TECHNIQUE

Nous avons utilisé des rats Wistar mâles de 100 à 140 g. L'anesthésie et la voie d'abord ont été les mêmes que pour la surrénalectomie. Après l'ablation des glandes surrénales nous avons coupé celles-ci en deux ou trois morceaux que nous avons greffés *in situ*.

Nous avons constitué deux lots d'animaux : sept rats (lot A) ont reçu comme boisson de l'eau pure, sept autres rats (lot B) ont reçu de l'eau salée (NaCl à 9 p. 1 000).

Tous les animaux ont été pesés chaque jour durant la première semaine après l'intervention, et une fois par semaine ensuite.

L'examen histologique des surrénales greffées (14), pratiqué au 14^e et au 35^e jour après l'intervention, a montré le bon état fonctionnel de la corticale, et l'absence totale de médullaire.

L'histaminopexie plasmatique a été mesurée 14 et 35 jours après la greffe, le sang étant prélevé par ponction cardiaque.

B. — RÉSULTATS

a) *Etude de la courbe de croissance* (fig. 16)

Tous les animaux opérés ont perdu du poids durant les 3 premiers jours après l'intervention. Ensuite, leur croissance s'est montrée comparable à celle des animaux normaux.

b) *Histaminopexie plasmatique*

Rats ayant bu de l'eau pure depuis l'intervention :

— Chez douze animaux opérés depuis 14 jours, la valeur moyenne de l'histaminopexie plasmatique est de 11,6 (écart-type : 2,5).

— Chez sept animaux opérés depuis 35 jours, sa valeur moyenne est de 19,0 (écart-type = 3,4). La distribution des valeurs trouvées est la même que chez les animaux normaux (voir p. 34).

Rats ayant bu de l'eau salée depuis l'intervention :

Chez sept animaux opérés depuis 35 jours, la valeur moyenne de l'histaminopexie plasmatique est de 16,4 (écart-type = 2,4). Elle ne diffère pas

(14) Effectué par le Professeur agrégé MAROIS, que nous remercions ici.

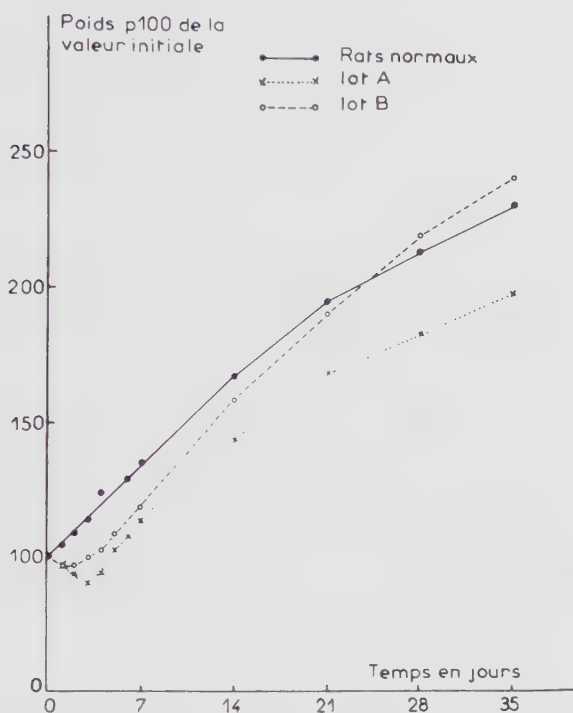


Fig. 16. — Variations du poids moyen des animaux privés de la partie médullaire des surrénales, le chiffre 100 étant arbitrairement choisi comme valeur initiale.

Les rats normaux sont au nombre de 12 et ont bu de l'eau pure.

Lot A : animaux ayant bu de l'eau pure depuis l'intervention (au nombre de 7).

Lot B : animaux ayant bu de l'eau salée depuis l'intervention (au nombre de 7).

significativement de celle des rats normaux ($t = 1,7$ pour 38 degrés de liberté).

C. — DISCUSSION

Ainsi, dans un délai supérieur à un mois après l'autogreffe, l'histaminopexie plasmatique n'est pas significativement différente de celle du Rat normal, et ceci que les animaux aient bu de l'eau salée ou non salée.

Les valeurs basses de l'histaminopexie que nous avons observées au 14^e jour après la greffe peuvent s'expliquer parce que la vascularisation de celle-ci était encore insuffisante.

Au contraire, au 35^e jour, la valeur fonctionnelle de la greffe semble prouvée par la courbe de croissance des animaux. En outre, l'aspect histologique des greffes est voisin des corticosurrénales du Rat normal.

Quant à la médullaire, sa dégénérescence est complète dès le 14^e jour après la greffe, et aucune régénération ne se manifeste au 35^e jour.

Il semble donc que la médullo-surrénale ne soit pas en cause dans les

modifications de l'histaminopexie que l'on observe chez le Rat après surrenalectomie et que celles-ci sont entièrement dues à la disparition de la corticale.

Pour que notre étude soit complète, nous avons étudié chez le Lapin l'influence de l'adrénaline sur l'histaminopexie plasmatique (15).

Trois lapins mâles ont reçu de l'adrénaline par voie intra-veineuse, à la dose de 0,5 mg/kg.

Dans les cinq minutes qui ont suivi l'injection, nous avons vu apparaître un oedème pulmonaire évoluant rapidement vers la mort. Le prélèvement sanguin a été effectué *per mortem* : l'histaminopexie plasmatique a été trouvée normale chez les trois animaux.

PARATHYROIDES (15)

La présence de calcium sous forme ionisée étant indispensable *in vitro* à la captation de l'histamine par la plasmapexine I, nous nous sommes demandé si la réalisation d'une hypocalcémie *in vivo* par la parathyroïdectomie modifiait l'histaminopexie

A. — PARATHYROÏDECTOMIE

Nous avons utilisé des rats Wistar mâles de 250 à 400 g soumis dès le sevrage à un régime riche en vitamine D (16). La parathyroïdectomie (17) a été effectuée sous anesthésie au tribromo-éthanol (0,25 g/kg par voie intra-péritonéale), par cautérisation du pôle supérieur des 2 lobes thyroïdiens. Certains animaux ont subi une intervention fictive consistant à cautériser une surface équivalente de tissu musculaire de la région cervicale.

L'histaminopexie et la calcémie plasmatiques ont été évaluées à des délais variables, le sang étant prélevé par ponction cardiaque.

La calcémie a été mesurée par chélation du calcium par le complexe III (18), en présence d'un indicateur coloré (réactif de PATTON et REEDER).

a) Histaminopexie plasmatique

L'évolution de l'histaminopexie plasmatique chez les rats après la parathyroïdectomie est regroupée dans le tableau 8 et sur la figure 17. Nous avons observé qu'elle atteint des valeurs très basses entre le 6^e et le 9^e jour après l'intervention.

(15) Cette étude a été réalisée avec le D^r Taïeb TAZI.

(16) Biscuits pour rats « U. A. R. » — Taux moyens pour 1 kg : calcium : 9 g, phosphore : 8 g, vitamine D : 3.600 U.I.

(17) Nous sommes heureux de remercier ici le Professeur Agrégé Paul BERTHAUX qui a bien voulu nous aider de ses conseils.

(18) Sel disodique de l'acide éthylène-diamine-tétra-acétique.

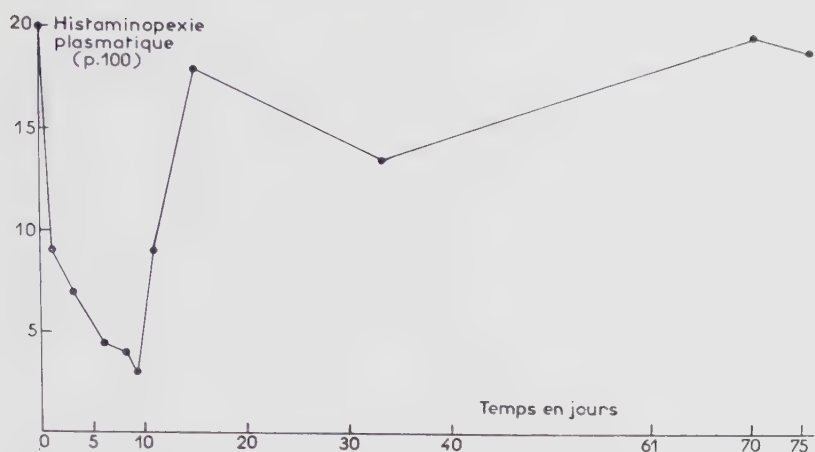


FIG. 17. — Evolution de l'histaminopexie plasmatic chez le Rat après parathyroïdectomie.

TABLEAU 8

Evolution de l'histaminopexie sérique chez le Rat après parathyroïdectomie.

Jours après l'intervention	Histaminopexie (p. 100)		
	Valeurs individuelles	Moyennes	σ (1)
0	33 rats normaux	18,9	3,5
1	0-10-10-10-10-10-10-10	8,7	3,5
3	0-5-5-5-5-5-10-10-10-10-10	6,8	3,3
6	0-0-0-0-0-0-0-0-5-5-5-5-5-5-5-10-10-10-20	4,5	5,3
8	0-0-5-5-10	4,0	4,2
9	0-5-5	3,3	2,9
11	5-5-5-10-10-10-10-10-10-15	9,0	3,2
15	10-10-15-20-20-20-20-20-20-20-20-20-20-20	17,9	4,0
33	10-10-10-10-10-10-15-15-15-15-15-15-20-20	13,6	3,6
70	15-20-20-20-20-20-20-20-20-25	20,0	2,3
75	15-20-20-20-20-20-20-20-20	19,5	1,7

(1) Ecart-type.

Elle remonte dès le 11^e jour, et au 15^e jour la distribution des valeurs trouvées ne diffère pas significativement de celle que l'on observe chez les rats normaux ($t = 0,8$ pour 43 degrés de liberté). En ce qui concerne la baisse observée au 33^e jour, l'analyse statistique montre qu'il existe moins d'une chance sur mille pour qu'elle soit due au hasard ($t = 4,8$ pour 45 degrés de liberté). Nous ignorons complètement son mécanisme.

Chez les six animaux ayant subi une intervention fictive, l'histaminopexie plasmatique a été trouvée normale au 6^e jour (valeur moyenne : 19,1, écart-type = 3,0).

In vitro, l'histaminopexie plasmatique est totalement restituée par une dialyse du sérum de 8 jours chez le Rat parathyroïdectomisé depuis 6 jours (voir tableau 9).

TABLEAU 9

Influence de la durée de la dialyse sur l'histaminopexie plasmatique du Rat parathyroïdectomisé depuis six jours

Histaminopexie plasmatique (p. 100).	
Après dialyse de 24 heures	Après dialyse de 8 jours
5	20
0	20
0	20
5	20
5	15
0	15

b) Histaminémie plasmatique

L'histaminémie plasmatique a été évaluée par la technique décrite ci-dessus (voir p. 21) chez quatre animaux avant l'intervention, puis 7 jours après. Elle ne semble guère modifiée (voir tableau 10).

c) Calcémie

La calcémie plasmatique a été évaluée chez dix animaux normaux et chez quarante-six animaux après parathyroïdectomie à des délais variant

TABLEAU 10

Evolution de l'histaminémie plasmatique chez le Rat après parathyroïdectomie

Histaminémie plasmatique (1)	
Avant l'intervention	7 jours après
84	100
320	146
210	143
100	160
125	Moyenne : 137
125	
100	
190	
Moyenne : 157	

(1) Exprimée en microgrammes de dichlorhydrate d'histamine par litre de plasma.

entre 3 et 30 jours après l'intervention. Chez les rats normaux, elle varie entre 100 et 110 mg/1. Après parathyroïdectomie, elle a été trouvée inférieure à 90 mg/1 dans 43 p. 100 des cas et inférieure à 80 mg/1 dans 17 p. 100 des cas seulement.

Il ne semble pas exister de corrélation entre l'histaminopexie et la calcémie (voir fig. 18). La recherche de cette corrélation a été faite indépendamment du délai qui suit l'ablation des parathyroïdes.

B. — ACTION DE L'HORMONE PARATHYROÏDIENNE

Nous avons alors étudié le rôle de l'hormone parathyroïdienne. Pour cela nous avons injecté par voie sous-cutanée 100 U. S. P. (19) à des rats parathyroïdectomisés depuis 6 jours et nous avons évalué l'histaminopexie 24 heures et 48 heures plus tard. Le tableau 11 montre que l'histaminopexie

(19) Paratyrona Byla.

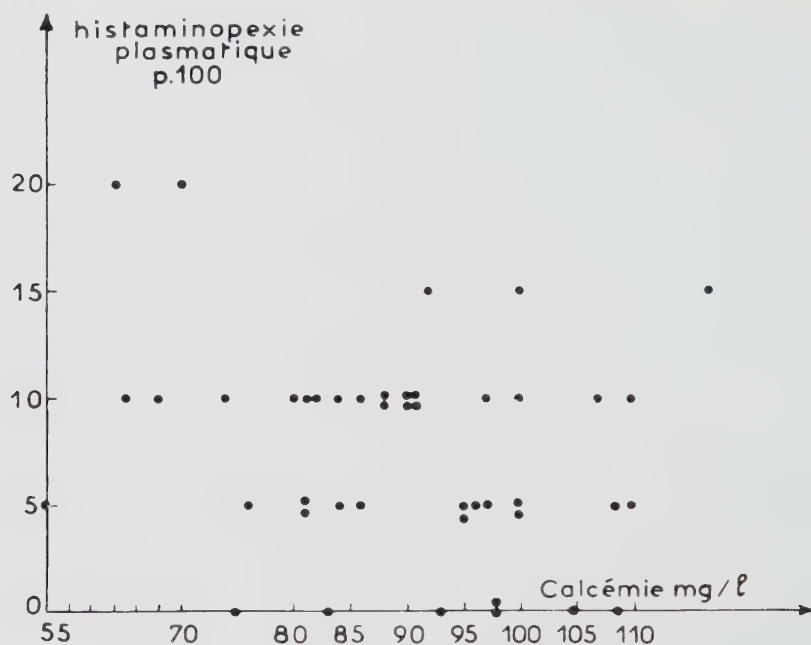


Fig. 18. — Absence de corrélation entre l'histaminopexie et la calcémie plasmaticque chez le Rat après parathyroïdectomie.

TABLEAU 11

Influence de l'hormone parathyroïdienne sur l'histaminopexie plasmaticque du Rat parathyroïdectomisé.

Histaminopexie (p. 100)				
	Animaux parathyroïdectomisés non traités (1).	Injection unique de 100 U.S.P.		2 injections de 100 U.S.P.
		24 h. après	48 h. après	24 heures après la 2 ^e injection.
Valeurs individuelles	0	10	10	10
	0	10	10	20
	5	15	10	20
	5	20	10	20
	10		15	20
Moyennes	4	14	11	18

(1) Histaminopexie évaluée au 8^e jour après l'intervention.

augmente 24 heures après une injection unique, mais n'est restituée presque complètement qu'après 2 injections d'hormone à 24 heures d'intervalle. Ces délais correspondent chez les animaux parathyroïdectomisés non traités aux valeurs les plus basses de l'histaminopexie (voir fig. 17).

C. — DISCUSSION

I. — Tout d'abord, la parathyroïdectomie est-elle effective et complète chez nos animaux ? Nous nous le sommes demandé en raison de la rareté de l'hypocalcémie. Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que nos animaux sont adultes et ont été soumis dès le sevrage à un régime alimentaire très riche en calcium et en vitamine D. Nous avons donc soumis 5 rats parathyroïdectomisés et un rat normal pendant deux mois à un régime alimentaire sans calcium ni vitamine D. La calcémie s'est alors abaissée à des valeurs inférieures à 80 mg/l chez quatre des animaux opérés, mais non chez le rat normal. Ces résultats montrent l'influence prépondérante du régime sur la calcémie du Rat parathyroïdectomisé, et semblent en bon accord avec ceux de KENNY et MUNSON (1959). Ces auteurs n'observent de valeurs basses de la calcémie après parathyroïdectomie que chez des animaux soumis à un régime alimentaire sans calcium.

En outre, l'examen histologique (20) des 2 lobes thyroïdiens pratiqué chez deux rats opérés depuis 2 mois n'a pas révélé de tissu parathyroïdien.

II. — L'absence de corrélation entre la calcémie et l'histaminopexie plasmatiques montre que l'abaissement de l'histaminopexie après parathyroïdectomie n'est pas dû à l'hypocalcémie. Bien plus, chez les quatre rats soumis au régime sans calcium ni vitamine D, l'histaminopexie a été trouvée égale ou supérieure à 15 p. 100. Cette absence de corrélation pourrait se comprendre aisément si on remarque que, en aucun cas, le taux de la calcémie n'est tombé à une valeur qui *in vitro*, serait inférieure à celle qui suffit à assurer une histaminopexie maximale. Cette dernière concentration est de 40 mg/l, du moins lorsqu'il s'agit de plasmapexine I en présence d'un sel de calcium seul (PARROT et MORDELET-DAMBRINE, 1960).

III. — On peut se demander par quel mécanisme l'insuffisance parathyroïdienne abaisse l'histaminopexie.

Il ne peut s'agir d'une action générale non spécifique provoquée par le traumatisme opératoire, puisque nous n'avons pas observé de modification de l'histaminopexie plasmatique après une intervention fictive.

La restitution de l'histaminopexie plasmatique *in vitro* par la dialyse prolongée évoque l'existence d'un inhibiteur diffusible.

Des recherches sont en cours en vue de déterminer la nature de ce facteur dont la présence dans le plasma serait transitoire.

(20) Examen effectué par le Professeur Agrégé J. de BRUX que nous sommes heureux de remercier ici.

En outre, MALMÉJAC et coll. (1948) ont observé chez le chien parathyroïdectomisé depuis 4 jours des modifications des protéides plasmatiques, telles qu'une augmentation des taux des α -globulines et du fibrinogène. Il ne paraît pas impossible que la disparition de l'histaminopexie soit en rapport avec une modification de la plasmapexine I.

IV. — Enfin, on peut se demander s'il existe en clinique humaine une relation entre le terrain allergique et l'insuffisance parathyroïdienne. Or, REINBERG et SIDI (1959) ont montré que sur 150 sujets adultes souffrant d'eczéma diathésique, 21 p. 100 étaient également atteints de tétanie chronique, proportion nettement supérieure à celle qu'on observe dans les dermatoses non allergiques. Le traitement de la tétanie chronique par le dihydrotachystérol améliora l'évolution de l'eczéma diathésique dans la majorité des cas.

En conclusion, la parathyroïdectomie entraîne une chute importante de l'histaminopexie plasmatique. Cette dernière passe par un minimum vers le neuvième jour, mais elle revient presque aussitôt à des valeurs normales. Il n'existe aucune corrélation entre l'histaminopexie et la calcémie.

GONADES

Rappelons que chez la femme, l'histaminopexie sérique s'abaisse beaucoup au cours de l'accouchement (VIGNES, 1962 ; MORIN et coll., 1963).

L'étude expérimentale de l'influence des gonades sur l'histaminopexie plasmatique a été entreprise chez le Rat dès 1957 par PARROT, TUCHMANN-DUPLESSIS et LABORDE, puis poursuivie par PARROT et LABORDE (inédit).

1^o Mâles

L'histaminopexie a été trouvée normale deux semaines après castration. Plus récemment, PARROT et LABORDE (inédit) ont montré qu'elle s'abaisse de façon transitoire 3 et 6 jours après castration.

2^o Femelles

Chez les ratte, la castration annule le pouvoir histaminopexique. Cette annulation survient 3 jours après l'intervention, et se maintient pendant 3 semaines environ. Plus récemment, PARROT et LABORDE (inédit) ont montré que l'histaminopexie sérique revient à des valeurs normales 40 jours après la castration.

Si 10 jours après la castration, on injecte aux animaux du benzoate de folliculine, l'histaminopexie réapparaît si la dose atteint la valeur considérable de 250 μ g/animal/jour.

Une étude du cycle œstral a été entreprise par des frottis vaginaux quotidiens. Le sérum de 7 ratte en œstrus a un pouvoir histaminopexique moyen de 23, alors que le sérum de 8 ratte en diœstrus a un pouvoir histaminopexique moyen de 4.

Chez 3 ratte sacrifiées à la veille de la mise bas (le 20^e jour de la gestation), le pouvoir histaminopexique du sérum a été trouvé nul.

Nous avons étudié (21) chez 3 femme normales les variations de l'histaminopexie du plasma et des globules rouges en fonction du cycle menstruel.

Les prélèvements ont été effectués au début des règles (1^{er} jour du cycle) et à la période de l'ovulation (14^e jour du cycle).

Pour le plasma, les valeurs de l'histaminopexie et les taux de dilution-limite semblent à peu près égaux au début des règles et à la période de l'ovulation. En revanche, pour les globules rouges, au premier jour du cycle, l'histaminopexie semble exister jusqu'à des dilutions très importantes. Ces résultats sont regroupés dans le tableau 12. Des recherches sont en cours pour déterminer la nature des protéines captantes dont le taux s'élève dans les globules rouges en période menstruelle.

THYROÏDE

1^o Action des hormones thyroïdiennes

De nombreux auteurs ont montré que les hormones thyroïdiennes sont capables d'aggraver le choc anaphylactique et d'augmenter la toxicité de l'histamine. Nous nous sommes donc demandé si ces propriétés des hormones thyroïdiennes ne faisaient pas intervenir un abaissement de l'histaminopexie plasmatique.

A. — HISTORIQUE

KEPINOW (1922 *b*) avait déjà montré que le Cobaye, protégé contre le choc anaphylactique par la thyroïdectomie, retrouve sa sensibilité normale à celui-ci à la suite de l'administration d'extraits thyroïdiens.

En 1942, FARMER et FRIBOURG ont montré chez le Cobaye que l'administration de thyroxine aggrave le choc anaphylactique. HOCHWALD et RACKEMANN (1946) ont confirmé cette notion chez le Rat. Chez cette même espèce, l'administration de thyroxine augmente la toxicité de certaines substances histamino-libératrices telles que : blanc d'œuf (LEGER et MASSON, 1948), dextran (PARRATT et WEST, 1960), et de l'histamine elle-même (PARRATT et WEST, 1960).

POUR GOTZL et DRAGSTEDT (1940), la thyroxine augmenterait la teneur des tissus en histamine, et ce fait a été observé également par FELDBERG et LOESER (1954) sur la peau de malades atteints d'hyperthyroïdie.

(21) Ce travail a été réalisé avec le Docteur Taïeb TAZI.

TABLEAU 12

Comparaison de l'histaminopexie du plasma et des globules rouges de la Femme normale.
Taux de dilution limite à diverses phases du cycle menstruel.

Taux de dilution	SUJET 1						SUJET 2						SUJET 3					
	Prélèvement 1 (1)			Prélèvement 2 (2)			Prélèvement 1 (1)			Prélèvement 2 (2)			Prélèvement 1 (1)			Prélèvement 2 (2)		
	glob. rouges	plasma	glob. rouges	glob. rouges	plasma	glob. rouges	glob. rouges	plasma	glob. rouges	glob. rouges	plasma	glob. rouges	glob. rouges	plasma	glob. rouges	glob. rouges	plasma	glob. rouges
1/20	40	20	30		20	40	20	15	20	20	20	20	20	20	40	15		
1/100	30	20	20		10	20	20	15	20	15	15	20	20	20	25	10		
1/200	25	10	20		10	20	20	10	20	10	10	20	20	10	20	10		
1/400	25	10	10		10	20	20	5	20	5	5	20	20	10	20	0		
1/800	20	5	10		8	20	20	5	10	0	0	20	20	5	15			
1/1 600	20	5	5		5	20	20	0	5			20	20	0	10			
1/3 200	20	0	0		0	20	20		0			20	20		10			
1/6 400	20					20	20					20	20		5			
1/12 800	15					15	15					15	20		0			
1/25 600	10					15	15					15	15					
1/51 200	10					10	10					10	10					
1/102 400	10					5	5					10	10					
1/204 800	10					0	0					10	10					
1/409 600	5											5	5					
1/819 200	0											5	5					
1/1 638 400												0	0					

(1) Effectué au début des règles (1^{er} jour du cycle menstruel).

Cependant, PARRATT et WEST (1960) n'ont observé d'élévation du taux de l'histamine ni dans le sang, ni dans les tissus chez le Rat recevant de la thyroxine. Ces derniers auteurs ont en revanche constaté une élévation de l'histaminurie qu'ils expliquent par une diminution de l'activité histaminasique des tissus. Ce fait est confirmé par BJURÖ, WESTLING et WETTERQVIST (1961). Cependant ces auteurs, grâce à l'emploi d'histidine radio-marquée par le carbone 14, expliquent l'augmentation de l'histaminurie par une élévation de l'histamino-formation principalement dans la portion glandulaire de l'estomac.

Enfin, en pathologie, EPSTEIN (1945) observe que l'asthme est souvent associée à l'hypertyroïdie.

Nous avons donc étudié l'influence des hormones thyroïdiennes sur l'histaminopexie du Rat Wistar.

B. — TECHNIQUE

Nous avons utilisé 10 rats mâles d'un poids de 300 à 400 g. Ces animaux ont reçu par voie intra-péritonéale deux injections quotidiennes d'un mélange de thyroxine (0,1 mg/kg/24 h) et de triodo-thyronine (22) (0,05 mg/kg/24 h) pendant 10 jours. Les animaux ont alors été pesés. Nous avons en outre mesuré le métabolisme de base chez sept animaux à l'aide d'un appareil adapté de celui qui a été décrit par BARGETON et KRUMM-HELLER (1949) (23).

Le principe de cet appareil consiste à mesurer le délai nécessaire à la consommation de 20 ml d'oxygène chez le Rat au repos, placé à la température de neutralité thermique (29,5° C). L'atmosphère est saturée de vapeur d'eau. On peut ainsi calculer le volume d'oxygène consommé par minute et on le ramène à la température de 0° C et à la pression de 760 mm de mercure, tout en soustrayant la pression de vapeur d'eau. Sachant que 1 litre d'oxygène consommé correspond en moyenne à la production de 4,85 kilocalories, on calcule la dépense de fond. Enfin, la surface corporelle est donnée par la formule :

$$S = 0,091 P^{2,3}$$

dans laquelle S = surface corporelle (en m²).

P = poids (en kg).

Nous avons évalué par cette technique le métabolisme de base de 13 rats mâles normaux. La valeur moyenne est de 37,7 kcal/h/m² (écart-type = 1).

L'histaminopexie plasmatique a été évaluée par la méthode pharmacologique, le sang étant prélevé par ponction cardiaque.

(22) Produit fourni par les Laboratoires Corbière, que nous remercions.

(23) Nous sommes heureux de remercier ici le Professeur D. BARGETON qui nous a fourni la possibilité de travailler sur cet appareil, et qui a bien voulu nous aider de ses conseils.

C. — RÉSULTATS

a) *Action sur le poids*

Tous les animaux ont perdu du poids, mais l'importance de la chute pondérale s'est révélée très variable : de 8 à 20 p. 100 du poids du corps dans le délai de 10 jours.

b) *Action sur le métabolisme de base*

Nous avons observé une élévation du métabolisme de base chez nos sept animaux. Mais son importance varie de 40 à 100 p. 100 de la valeur normale.

Nous avons observé une proportionnalité entre la chute de poids et l'élévation du métabolisme de base (voir fig. 19).

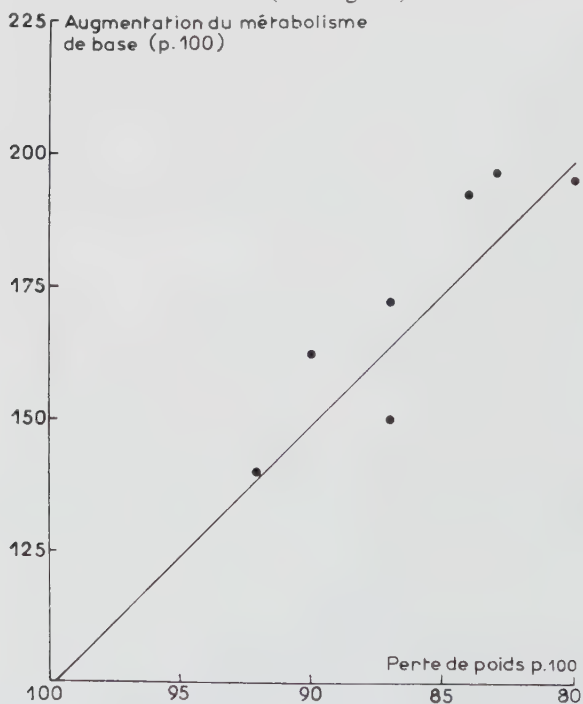


Fig. 19. — Relation entre la perte de poids et l'élévation du métabolisme de base chez 7 rats mâles ayant reçu des hormones thyroïdiennes.

Le chiffre 100 indique les valeurs normales.

c) *Action sur l'histaminopexie plasmatique*

Elle a été évaluée chez dix rats. La valeur moyenne est de 21,5 (écart-type = 3,4). La distribution des valeurs trouvées est peu différente de celle que l'on observe chez les rats normaux (voir p. 34).

D. — DISCUSSION

Ainsi il semble que les hormones thyroïdiennes ne modifient guère l'histaminopexie plasmatique chez le Rat. L'augmentation de la toxicité de l'histamine sous l'influence des hormones thyroïdiennes ne peut donc s'expliquer par un abaissement de l'histaminopexie plasmatique. Elle pourrait être mise en relation avec l'augmentation du métabolisme cellulaire. On l'observe aussi, par exemple, pour l'adrénaline (TINEL, 1937).

2° Hypothyroïdie

Inversement, nous nous sommes demandé si l'hypothyroïdie n'élevait pas l'histaminopexie plasmatique.

A. — HISTORIQUE

Dès 1922, LANZENBERG et KEPINOW ont montré que la thyroïdectomie protège le Cobaye contre le choc anaphylactique. Cette notion a été confirmée par HOUSSAY et SORDELLI (1923), puis par FLEISCHER et WILHELMJ (1927). Chez le Rat, la thyroïdectomie diminue la teneur de divers tissus en histamine (GOTZL et DRAGSTEDT, 1940).

Cette notion se retrouve en clinique humaine : le taux d'histamine dans la peau est abaissé chez des malades atteints de myxœdème (FELDBERG et LOESER, 1954).

En outre, LEGER et MASSON (1948) ont montré que le blanc d'œuf est moins toxique chez le Rat thyroïdectomisé que chez le Rat normal. Or SCHACHTER et TALESNIK (1952) ont montré que cette substance agit en libérant l'histamine des tissus.

Enfin, CARRON et coll. (1957) ont évalué l'histaminopexie plasmatique chez l'Homme dans 4 cas de myxœdème : ces auteurs ont observé des valeurs normales ou même supra-normales.

Nous avons donc étudié chez le Rat l'influence de la thyroïdectomie sur l'histaminopexie plasmatique.

B. — TECHNIQUE

Nous avons utilisé dix rats mâles Wistar âgés de 5 semaines et pesant 100 à 130 g. L'anesthésie a été pratiquée au tri-bromo-éthanol (0,2 g/kg par voie intra-péritonéale). Nous avons successivement extirpé l'isthme et les deux lobes thyroïdiens en cautérisant les pédicules vasculaires supérieurs.

Un mois plus tard, les animaux ont été pesés, et nous avons mesuré le métabolisme de base à l'aide de l'appareil décrit ci-dessus (voir p. 55).

L'histaminopexie a été évaluée par la technique pharmacologique.

C. — RÉSULTATS

a) *Preuves de l'insuffisance thyroïdienne**Croissance :*

Tous les animaux thyroïdectomisés ont manifesté un ralentissement considérable de la croissance pondérale : un mois après l'intervention, leur poids n'a augmenté que de 39 p. 100 en moyenne (écart-type = 13), alors que le poids des animaux normaux augmente d'environ 100 p. 100 dans le même délai.

Etude du métabolisme de base (tableau 13) :

Chez tous les animaux opérés, le métabolisme de base a été trouvé inférieur à la valeur normale (moyenne : 28 kcal/h/m², écart-type = 1).

TABLEAU 13

Rats thyroïdectomisés depuis un mois

Métabolisme de base (kcal/h/m ²)	Histaminopexie plasmatique (p. 100)
29,8	15
28,3	15
27,9	15
29,4	20
28,6	20
27,9	20
27,4	20
27,2	20
26,5	20
27,4	25
Moyenne = 28,0 (1) = 1	Moyenne = 19,0 (1) = 3,0
(1) Ecart-type.	

b) *Histaminopexie plasmatique* (tableau 13)*Etude globale :*

L'histaminopexie plasmatique a été trouvée supérieure ou égale à 15 chez les dix animaux opérés (moyenne = 19,0, écart-type = 3,0). La distribution des valeurs trouvées est la même que chez les animaux normaux (voir p. 34).

Etude des taux de dilutions limites :

L'histaminopexie du plasma dilué au 1/800 a été trouvée nulle chez 4 Rats thyroïdectomisés. C'est ce que l'on observe également chez le Rat normal (voir fig. 7).

Ainsi, il semble que la thyroïdectomie, non plus que l'administration d'hormones thyroïdiennes, ne modifie l'histaminopexie plasmatique chez le Rat.

PANCREAS ENDOCRINE

A. — TECHNIQUE

L'influence éventuelle du pancréas endocrine a été étudiée par la technique du diabète alloxanique décrite par GOLDNER (1945).

Nous avons utilisé des rats mâles de 300 à 450 g. L'alloxane à 5 p. 100 a été injectée par voie intra-péritonéale. La glycémie a été évaluée sur le sang total par la technique de BAUDOUIN et LEWIN (1927), le sang étant prélevé par ponction cardiaque.

B. — RÉSULTATS

La glycémie a été évaluée chez 30 rats normaux. Sa valeur moyenne est de 0,9 g/l (écart-type : 0,2).

L'alloxane injectée à 5 animaux à la dose de 300 mg/kg a provoqué en 48 heures un diabète sévère. Les animaux sont morts dans les heures ayant suivi le prélèvement sanguin. La valeur moyenne de la glycémie a été de 9 g/l (extrêmes : 5,7 g/l et 10,9 g/l).

L'histaminopexie a été trouvée à 20 p. 100 chez les 5 animaux.

A la dose de 140 mg/kg par la même voie, l'alloxane a manifesté une action très variable. Injectée à 10 animaux, elle a provoqué la mort par coma diabétique chez 5 animaux à des délais variant entre 4 et 8 jours. La glycémie de ces animaux dans les heures précédant la mort était supérieure à 8 g/l. La glycémie des animaux survivants a été évaluée au 8^e jour : elle variait entre 1,7 g/l et 4 g/l. Quant à l'histaminopexie plasmatique, elle a été égale (2 fois) ou supérieure (8 fois) à 15 p. 100.

Ainsi, il semble que le diabète alloxanique, même sévère, ne provoque pas de modifications du pouvoir histaminopexique du plasma. Cependant, nous n'avons pas envisagé de délais supérieurs à 8 jours après l'administration du produit.

Ces résultats sont en bon accord avec les données de la clinique humaine : l'histaminopexie a été trouvée normale chez des malades atteints de diabète (CARRON et coll., 1957 ; PARROT et LABORDE, 1961 *a*).

DISCUSSION GÉNÉRALE

Ainsi, l'étude des facteurs humoraux de l'histaminopexie nous a d'abord conduit à rappeler les corps chimiques qui participent directement à son mécanisme même : il s'agit, d'une part, de substances protéïdiques (plasma-pexine I, plasmapexine II, antipexine) et, d'autre part, de cations minéraux (calcium, magnésium, potassium).

CORRELATIONS FONCTIONNELLES

L'étude de ces facteurs humoraux a été pour nous l'occasion de mettre en lumière des corrélations intéressantes : c'est ainsi que l'organisme est devenu plus sensible à l'histamine dans divers cas où l'histaminopexie plasmatique a disparu : nous avons rencontré l'exemple du Rat surrénalec-tomisé buvant de l'eau salée, du Cobaye scorbutique (PARROT et LABORDE, 1953 *b*) et de l'Homme allergique (PARROT, 1938).

D'autre part, nous avons toujours observé que la disparition de l'histaminopexie plasmatique va de pair avec une augmentation du taux de l'histamine dans le plasma : tel est le cas du Rat surrénalectomisé buvant de l'eau salée (voir plus haut) et de l'Homme allergique (PARROT et LABORDE, 1956 *b*).

FACTEURS HORMONAUX

L'étude des facteurs hormonaux de l'histaminopexie nous a révélé que les glandes endocrines se répartissent en trois groupes :

1° Celles dont l'ablation entraîne un déficit permanent de l'histaminopexie plasmatique : tel est le cas de l'axe hypophyso-surrénalien.

Le pouvoir histaminopexique peut alors être restitué par l'administration de corticostimuline ou d'hormones cortico-surrénales.

2° Celles dont l'ablation ne modifie pas l'histaminopexie plasmatique : médullo-surrénales, thyroïde et pancréas endocrine.

3° Celles dont l'ablation entraîne un déficit transitoire de l'histaminopexie plasmatique : tel est le cas des parathyroïdes et des gonades.

Le rôle de ces dernières glandes endocrines dans le maintien de l'histaminopexie semble prouvé puisque celle-ci peut être rétablie par l'administration soit d'hormone parathyroïdienne, soit de folliculine.

Mais quel est le mécanisme par lequel l'histaminopexie plasmatique des animaux parathyroïdectomisés ou castrés reprend ultérieurement des valeurs normales ? L'hypothèse d'une régénération des parathyroïdes ou des gonades étant écartée, on peut se demander si l'ablation de celles-ci ne détermine pas ultérieurement un hyperfonctionnement de l'axe hypophyso-surrénalien (pour les gonades, voir notamment COURRIER, BACLESSE et MAROIS, 1953).

APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

Dans le cadre des facteurs humoraux de l'histaminopexie, il nous a paru utile de regrouper ici quelques applications au traitement des affections dans lesquelles le pouvoir histaminopexique est abaissé ou nul.

1° LES PERFUSIONS INTRAVEINEUSES DE SELS DE CALCIUM

Rappelons ici que des malades asthmatiques ont été traités avec succès par des perfusions intraveineuses de chlorure de calcium. En même temps, le pouvoir histaminopexique de leur plasma revenait à des valeurs normales (PARROT, MORDELET-DAMBRINE et TRINQUET, 1962).

Est-ce à dire que le terrain allergique est caractérisé par une hypocalcémie ?

HOLLENDER avait exprimé cette opinion dès 1924. Mais elle est loin d'être unanimement partagée : de nombreux auteurs ont observé que la calcémie des malades allergiques ne diffère pas significativement de celle des sujets normaux (SCHWARTZ et LEVIN, 1924 ; WILMER, 1927 ; CRIEP et MAC ELROY, 1928 ; COCA et coll., 1931 ; KERN et TELLER, 1931 ; DIMOFF, 1933 ; SHERMANN et GLIDDEN, 1937).

Ainsi, l'efficacité des sels de calcium dans le traitement de l'asthme serait en relation non avec une carence préalable en cet ion, mais avec une transformation, sous l'influence de ce dernier, d'un système protéidique du plasma.

2° LES HORMONES CORTICO-SURRÉNALES

Rappelons ici qu'elles restituent l'histaminopexie plasmatique chez le Rat surrénalectomisé (PARROT et LABORDE, 1952 *b*, 1953 *b*). Parallèlement, chez l'Homme, elles sont utilisées avec succès dans le traitement de toutes les affections allergiques.

Doit-on conclure que le terrain allergique est dû à une insuffisance cortico-surrénale ? Telle est l'opinion de SELYE (1950), pour qui l'asthme serait une maladie de l'adaptation. De même, ERIKSSON-LIHR et coll. (1949),

ANDERSSON (1953), ISRAELS et coll. (1953) ont observé chez les asthmatiques un abaissement de l'excrétion urinaire des 17-cétostéroïdes. Plus tard, ROSE et coll. (1955), dosant les gluco-corticoïdes, ont trouvé chez les allergiques des taux d'élimination urinaire inférieurs à ceux que l'on trouve chez des sujets normaux. Enfin, WILLIAUME (1960), puis VACCAREZZA (1961) ont montré que l'excrétion urinaire des stéroïdes hydroxylés sur le carbone 17 est abaissée chez les allergiques. Tous ces auteurs concluent de ce fait à une insuffisance des cortico-surrénales chez ces malades.

Mais là non plus l'unanimité n'est pas faite : ainsi CAPUANI et CLÉRICI (1951) et TURIAT (1952) ne partagent pas l'opinion des auteurs précédents. PYLCOO (1955), puis SIEGEL et coll. (1956) n'ont trouvé aucun écart significatif entre le taux d'excrétion urinaire des 17-cétostéroïdes chez les asthmatiques et chez les sujets normaux. Pour HIOCO et SAMTER (1950) le taux d'excrétion urinaire des 11-oxystéroïdes n'est abaissé chez les asthmatiques que dans les variétés très graves.

3° LES AGENTS ANTI-INFLAMMATOIRES

Nous avons observé que divers agents anti-inflammatoires sont capables de restituer l'histaminopexie sérique du Rat surrénalectomisé. Or, certains d'entre eux ont été utilisés dans le traitement des affections allergiques. Tel est, par exemple, le cas de la colchicine qui a été utilisée avec succès dans l'urticaire et l'œdème de Quincke (MUGLER et coll., 1951, 1953), de l'eczéma (HURIEZ et DESMONS, 1954) et de certaines rhinites spasmodiques (KOHEN, 1954).

CONCLUSION

Sous le nom d'histaminopexie, a été décrite la propriété que possèdent dans les conditions physiologiques normales certains protéides de l'organisme de fixer *in vitro* une partie de l'histamine qui leur est ajoutée. Le plasma normal ne fixe pas seulement l'histamine, mais aussi la sérotonine et l'acétylcholine. Cette propriété est absente dans le cas de terrain allergique.

IONS MINÉRAUX

Dans ce travail, nous avons tout d'abord rappelé l'influence des ions minéraux : l'histaminopexie est favorisée par les ions calcium et magnésium ; elle est inhibée par l'ion potassium.

Puis, nous avons montré, aussi bien par la technique pharmacologique que par une technique physique, que l'ion cuivre est capable d'inhiber l'histaminopexie plasmatique, même à de très faibles concentrations.

Les agents chélateurs, tels que l'E. D. T. A. calcique et diverses substances anti-inflammatoires nous ont permis de mesurer l'histaminopexie dans des conditions où sans eux, toute mesure eut été impossible.

FACTEURS HORMONAUX

Nous avons étudié le rôle des surrénales, des parathyroïdes, de la thyroïde et du pancréas endocrine.

1° SURRÉNALES

Chez le Rat surrénalectomisé, nous avons mis en évidence une corrélation entre l'histaminopexie plasmatique et les taux d'histamine plasmatique et tissulaire. Nous avons établi, d'autre part, que dans ce cas, les variations de l'histaminopexie plasmatique sont liées aux mouvements du sodium : elle s'annule lorsque les rats surrénalectomisés boivent de l'eau salée ; elle conserve au contraire des valeurs normales lorsqu'ils boivent de l'eau pure.

En revanche, chez le Rat privé de la partie médullaire de ses surrénales, l'histaminopexie plasmatique n'est pas significativement différente de celle du Rat normal. Nous avons mis ce fait en évidence en greffant ces glandes

au même animal *in situ* après les avoir enlevées. Dans ces conditions, on le sait, seule la corticale se maintient, alors que la médullaire dégénère.

Notons d'ailleurs que chez le Lapin, l'histaminopexie plasmatique n'est pas modifiée par une injection intraveineuse d'adrénaline à la dose de 0,5 mg/kg.

2° PARATHYROÏDES

Nous avons mis en évidence le rôle des parathyroïdes chez le Rat par deux méthodes :

a) Nous avons effectué par cautérisation la destruction de ces glandes ; nous avons alors constaté que l'histaminopexie plasmatique atteint des valeurs très basses entre le 6^e et le 9^e jour après l'intervention. Elle remonte dès le 11^e jour et atteint des valeurs normales au 15^e jour. Il ne semble pas exister de corrélation entre l'histaminopexie et la calcémie.

b) Nous avons injecté de l'hormone parathyroïdienne à des rats parathyroïdectomisés depuis 6 jours, et nous avons observé que l'histaminopexie est presque complètement restituée en 24 heures.

3° THYROÏDE

Nous avons montré que, chez le Rat, ni l'administration d'hormones thyroïdiennes, ni la thyroïdectomie ne modifient l'histaminopexie plasmatique. La preuve de l'excès ou de l'insuffisance d'hormones thyroïdiennes a été établie par la courbe pondérale et la mesure du métabolisme basal.

4° PANCRÉAS ENDOCRINE

Chez le Rat, nous avons montré que la destruction des cellules β des îlots de Langerhans par l'alloxane n'est suivie d'aucune modification de l'histaminopexie plasmatique alors même que la glycémie atteint des valeurs très élevées (jusqu'à 10 g/l).

*
**

Si maintenant nous regroupons nos propres résultats avec ceux qui étaient antérieurement acquis, nous voyons que les glandes endocrines se répartissent en trois catégories :

a) celles dont l'ablation entraîne une disparition définitive de l'histaminopexie plasmatique : tel est le cas de l'hypophyse et des cortico-surrénales ;

b) celles dont l'ablation ne modifie à aucun moment l'histaminopexie plasmatique : thyroïde, pancréas endocrine et médullo-surrénales ;

c) celles dont l'ablation entraîne un abaissement transitoire de l'histaminopexie plasmatique : tel est le cas des parathyroïdes et des gonades.

On peut se demander si la compensation qui apparaît tardivement dans ce dernier groupe n'est pas en relation avec un hyperfonctionnement de l'axe hypophyso-surrénalien.

APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

Enfin, cette étude de physiologie normale et pathologique nous permet de regrouper ici quelques applications à la thérapeutique du terrain allergique chez l'Homme.

1° LES AGENTS ANTI-INFLAMMATOIRES

Nous avons eu l'occasion d'étudier divers agents anti-inflammatoires chez l'Homme et chez l'animal :

a) *chez l'Homme*, nous avons montré que l'histaminopexie sérique s'annule au cours des crises de goutte et revient à des valeurs normales sous l'influence d'un traitement par la colchicine ;

b) *chez l'animal*, divers agents anti-inflammatoires avaient déjà été étudiés. Nous-même avons montré que la colchicine et la phénylbutazone restituent l'histaminopexie sérique chez le Rat surrénalectomisé. L'action de la colchicine est lente et durable avec un maximum de 48 heures après l'injection et une durée supérieure à 8 jours. Au contraire, l'action de la phénylbutazone est rapide et brève : elle passe par un maximum 6 heures après l'injection pour disparaître 8 heures après.

2° LES HORMONES CORTICO-SURRÉNALES

Nous avons rappelé qu'elles restituent l'histaminopexie plasmatique du Rat surrénalectomisé.

3° LES SELS DE CALCIUM

Rappelons également que, administrés en perfusion intraveineuse, ils sont actifs dans le traitement de l'asthme, en même temps que le pouvoir histaminopexique du sérum s'élève.

*
**

Ainsi, l'étude des facteurs humoraux de l'histaminopexie nous a conduit à apporter des faits nouveaux concernant sa technique de mesure (action inhibitrice de l'ion cuivre), sa régulation physiologique (qui dépend de divers facteurs hormonaux), et quelques applications à la thérapeutique humaine (mécanisme d'action de certains agents anti-inflammatoires).

Vu, le Président de Thèse :
Pr. J.-L. PARROT.

Vu, le Doyen de la Faculté :
Pr. G. CORDIER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE (1)

- ABURAYA T., KAWAGUCHI O. et SAKIKAWA C. (1961). — On serum iron and copper metabolism in rheumatic diseases. *Tokushima J. exp. Med.*, 7, 219-234 (26).
- ANDERSSON E. (1953). — Adrenal-cortical function in bronchial asthma and its diagnostic value. *Acta allergol.*, 6, 107-117 (63).
- ANGERVALL L., BJURÖ T. et WESTLING H. (1961). — The effect of adrenalectomy on the urinary excretion of histamine in the rat. *Acta endocrin.*, 36, 467-478 (39).
- BARGETON D. et KRUMM-HELLER C. (1949). — Appareil pour la détermination du métabolisme des petits animaux par courts intervalles de temps. *J. Physiol., Paris*, 41, 119-124 (55).
- BARSOUM G. S. et GADDUM J. H. (1935). — The pharmacological estimation of adenosine and histamine in blood. *J. Physiol. (Lond.)*, 85, 1-14 (21).
- BARTLET A. L. et LOCKETT M. F. (1959). — Effect of adrenalectomy on tissue histamine in rats. *J. Physiol. (Lond.)*, 147, 51-57 (31).
- BAUDOUIN A. et LEWIN J. (1927). — Une nouvelle méthode de dosage de petites quantités de sucre : application au sang et aux autres humeurs de l'organisme. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 9, 280-309 (59).
- BENDA R. et URQUIA D. A. (1948). — Action antihistaminique du sérum humain ou animal chez le Cobaye. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 142, 167-169 (3).
- BENDA R. et URQUIA D. A. (1950). — *Recherches expérimentales sur l'asthme. Leurs applications au diagnostic et au traitement.* 1 vol., Paris, Maloine éd., 83 p. (3).
- BEST C. H. et MACHENRY E. W. (1930). — The inactivation of histamine. *J. Physiol. (Lond.)*, 70, 349-372 (31).
- BJURÖ T. (1963). — Histamine metabolism in adrenalectomized rats. *Acta physiol. scand.*, 60, sup. 220, 1-68 (32, 39).
- BJURÖ T., WESTLING H. et WETTERQVIST H. (1961). — Effect of thyroid hormones on histamine formation in the rat. *Brit. J. Pharmacol.*, 17, 479-487 (55).
- BODIN H. (1956). — Le pouvoir histaminopexique des ulcéreux au cours de la poussée douloureuse et après traitement par le sérum de convalescent. *Arch. Mal. App. dig.*, 45, 621-625 (19).
- BOURA A., MONGAR J. L. et SCHILD H. O. (1954). — Improved automatic apparatus for pharmacological assays on isolated preparations. *Brit. J. Pharmacol.*, 9, 24-30 (19).
- CANY J. et LEPEINTRE M. (1957). — Action antihistaminique du cuivre. Etude pharmacodynamique des complexes cuivre-histamine. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 151, 1729-1735 (26).
- CAPUANI G. F. et CLERICI E. (1951). — La sécrétion d'ACTH et de cortisone chez les sujets allergiques. *Bull. Acad. Suisse Sci. méd.*, 8, 150-152 (63).
- CARRÉ J. (1962). — *Etude du pouvoir histaminopexique du sérum sanguin dans l'allergie (à propos de quatre cents mesures).* Thèse Méd., Paris, n° 968, 41 p. dactylog. (19).

(1) Les nombres qui se trouvent entre parenthèses à la fin de chaque référence indiquent les pages où les auteurs sont cités.

- CARRON R., PELLERAT J., JEUNE M. et MURAT M. (1957). — Le pouvoir histaminopexique du sérum. Son intérêt diagnostique et thérapeutique en pédiatrie. *Lyon méd.*, 198, 85-94 (4, 19, 57, 60).
- COCA A. F., WALZER, M. et THOMMEN A. A. (1931). — *Asthma and hay fever in theory and practice*. Baillere, Tindall et Co, Ed., Londres, 851 p., v. p. 228 (62).
- CODE C. F. (1937). — The quantitative estimation of histamine in the blood. *J. Physiol. (Lond.)*, 89, 257-268 (21).
- CODE C. F. (1962). — Lecture at the symposium on histamine metabolism at the XXth int Cong. physiol. Sci., Leyden (19).
- COURRIER R., BACLESSE M. et MAROIS M. (1953). — Rapports de la cortico-surrénale et de la sexualité. *J. Physiol., Paris*, 45, 327-374 (62).
- CRIEP L. H. et MAC-ELROY W. S. (1928). — Atopy: Blood calcium and gastric analysis. *Arch. int. Med.*, 42, 865-871 (62).
- CRIVELLARI C. A. (1927). — Sensitiveness of adrenalectomized rats to certain toxic substances. *Amer. J. Physiol.*, 81, 414-421 (29).
- DALE H. H. (1920). — Conditions which are conducive to the production of shock by histamine. *Brit. J. exp. Path.*, 1, 103-114 (29).
- DANELATOS C. (1955). — Le pouvoir histaminopexique du sérum au cours de la maladie de Bouillaud. *Mémoire pour le titre d'assistant étranger*, Fac. Méd. Paris (19).
- DI MAGGIO G. et CIACERI G. (1961 a). — Il potere istaminopessico della quercitina. *Arch. ital. Sci. farmacol.*, 11, 191-200 (32, 41).
- DI MAGGIO G. et CIACERI G. (1961 b). — Influenza del metilesculetolo sul legame istamina-proteine *in vitro* e sull'alterato potere istaminopessico ematico. *Arch. ital. Sci. farmacol.*, 11, 254-260 (41).
- DI MAGGIO G. et CIACERI G. (1961 c). — Il potere istaminopessico dell'esperidina. *Boll. Soc. ital. Biol. speriment.*, 37, 1376-1378 (41).
- DIMOFF Y. D. (1933). — *La calcémie et la potassémie dans l'asthme de l'adulte*. Thèse Méd., Paris, n° 37, M. Lac. éd., 67 p. (62).
- EPSTEIN A. A. (1945). — On the relation of thyroid to the allergic states. *J. Mount Sinai Hosp.*, 12, 191 (55).
- ERIKSSON-LIHR Z., FORSSELL P., PETTAY O. et RUSK I. (1949). — Investigations of the function of the suprarenal cortex in allergic diseases. *Acta allergol.*, 2, 299-324 (62).
- FARMER L. et FRIBOURG R. (1942). — Studies on histamine sensitivity and anaphylactic response. The effect of the thyroid extract. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 50, 208-209 (53).
- FELDBERG W. et LOESER A. A. (1954). — Histamine content of human skin in different clinical disorders. *J. Physiol. (Lond.)*, 126, 286-292 (53, 57).
- FLASHMANN D. H. (1926). — The effect of suprarenalectomy on active anaphylactic shock in the white rat. *J. infect. Dis.*, 38, 461-468 (30).
- FLAVIAN N. (1963). — *Fixation des diverses amines biologiques par le sérum humain*. Thèse Doct. Sci., Paris, 26 juin, sous presse (4).
- FLAVIAN N., VASSEUR B. et PARROT J.-L. (1961). — Histaminopexie plasmatique. Démonstration par la technique biologique à l'aide d'un appareil automatique. *J. Physiol., Paris*, 53, 499-500 (9, 19).
- FLEISCHER M. S. et WILHELMJ C. M. (1927). — The influence of thyroidectomy on anaphylactic shock. *Ztschrift. Immunit. exp. Therap.*, 51, 115-125 (57).
- GOLDNER M. G. (1945). — Alloxan diabetes. Its production and mechanism. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 21, 44-55 (59).
- GOTZL F. R. et DRAGSTEDT C. A. (1940). — Effect of thyroidectomy and of experimental hyperthyroidism upon histamine content of rat tissues. *Proc. Soc. exp. Biol. Med. N. Y.*, 45, 688-689 (53, 57).
- HAEGER K., JACOBSON D. et KAHLSON G. (1952). — The levels of histaminase and histamine in the gastro-intestinal mucosa and kidney of the cat deprived of the hypophysis or the adrenal glands. *Acta physiol. scand.*, 25, 243-254 (32).

- HICKS R. et WEST G. B. (1958). — Adrenalectomy and tissue amines. *Nature*, 182, 401-402 (31).
- HIOCO D. et SAMTER M. (1950). — The excretion of 17-keto-steroids, 11-oxycorticosteroids and 11-desoxycorticosteroids in patients with bronchial asthma. *J. clinic. Endocrin.*, 10, 1570-1578 (63).
- HOCHWALD A. et RACKEMANN F. M. (1946). — Studies on the physiology of anaphylactic shock. I. Anaphylactic shock in the white rat; experiments *in vivo*. *J. Immunol.*, 53, 191-199 (53).
- HOLLENDER A. R. (1924). — The contributory etiology prophylaxis and calcium role in hay-fever and asthma. *Amer. J. clin. Med.*, 31, 223-226 (62).
- HOUSSAY R. H. (1953). — Protection of adrenalectomized rats against histamine intoxication by adrenal hormones or antihistamine drugs. *Rev. Soc. Argent. Biol.*, 22, 2-9 (29).
- HOUSSAY B. A. et SORDELLI A. (1923). — Thyroïde et anaphylaxie. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 88, 354-356 (57).
- HURIEZ C. et DESMONS F. (1954). — Place du colchicoside dans le traitement de l'eczéma. *Bull. Soc. franç. Dermatol. Syph.*, n° 2, 114-115 (63).
- HURIEZ C., DESMONS F., AGACHE P., BAELDEN J., MARTIN P. et FOSSATI R. (1962). — Résultats de l'étude de la séro-agglutination à l'histamine sur latex en dermatologie (d'après 572 déterminations). *Bull. Soc. franç. Dermatol. Syph.*, 69, 601-607 (11).
- HURIEZ C., DESMONS F., MARTIN P., CARTIER J. C. et DELESCLUSE R. (1961). — Le pouvoir histaminopexique du sérum en dermatologie, d'après 1170 déterminations chez 779 sujets. *Lille méd.*, 6, 96-107 (6, 19).
- INGLE D. J. (1937). — Resistance of the rat to histamine shock after destruction of the adrenal medulla. *Amer. J. Physiol.*, 118, 57-63 (29, 30).
- ISRAELS A. A., DINGEMANSE E., HUIS IN'T VELD L. G. et ORIE N. G. M. (1953). — The excretion of neutral 17-keto-steroids of adrenal and gonadal origine in bronchial asthma with and without a bacterial bronchitis. *Acta allergol., sup.* 3, 55-59 (63).
- JERÔME H. et SCHMITT H. (1954). — Microméthode spectrophotométrique de dosage du cuivre total dans les tissus et liquides biologiques. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 36, 1343-1344 (22).
- JEUNE M., CARRON R., PELLERAT J. et MURAT M. (1959). — Le pouvoir histaminopexique du sérum. Son intérêt en pédiatrie. *Sem. Hôp. Paris*, 35, 2867-2871 (4, 19).
- KAHLSON G., LINDELL S. E. et WESTLING H. (1953). — The influence of adrenocortical steroids on the histaminase concentration in some organs of the guinea-pig. *Acta physiol. scand.*, *sup.* 111, 192-201 (32).
- KAPLAN E. H. et DAVIS J. (1953). — Binding of histamine by animal proteins. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, N. Y., 84, 218-220 (10).
- KARADY S., ROSE B., et BROWNE J. S. L. (1940). — Decrease of histaminase in tissue by adrenalectomy and its restoration by cortico-adrenal extract. *Amer. J. Physiol.*, 130, 539-542 (31).
- KELLAWAY C. H. et COWELL S. J. (1923). — On the concentration of the blood and the effects of histamine in adrenal insufficiency. *J. Physiol. (Lond.)*, 57, 82-99 (30).
- KENNY A. D. et MUNSON P. L. (1959). — A method for the biological assay of phosphaturic activity in parathyroid extracts. *Endocrinology*, 64, 513-522 (51).
- KEPINOW L. (1922 a). — Surrénales et anaphylaxie. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 87, 327-329 (30).
- KEPINOW L. (1922 b). — Anaphylaxie chez les animaux éthyroïdes nourris avec de la thyroïde. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 87, 409-411 (53).
- KERN R. A. et TELLER I. (1931). — Basal metabolism and blood calcium studies in asthma and allergic eczema. *J. Allergy*, 2, 488-498 (62).
- KERP L. et SUND H. (1958). — The binding of histamine in the serum of normal and allergic persons. 3^e Cong. int. Allergol., Paris. *Excerpta med.*, p. C 81 (9).
- KLAMERTH O. (1955). — Zur Frage der Histaminbindung an Plasmaproteine. *Biochem. Z.*, 327, 67-71 (9, 10).

- KOHN I. (1954). — Essai de traitement de certaines allergies respiratoires par le colchicoside. *Comm. Soc. franc. Allerg.*, in *Pr. méd.*, 62, 1216 (63).
- LABORDE C., PARROT J.-L. et SANDOR G. (1959). — Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin chez l'Homme. Etude de ses facteurs protéïdiques. *C. R. Acad. Sci., Paris*, 248, 3060-3071 (4, 5).
- LABORDE C., PARROT J.-L. et URQUIA D. A. (1953). — Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin chez l'Homme. Technique de mesure. *Pr. méd.*, 61, 1151-1152 (9, 12).
- LANZENBERG A. et KEPINOW L. (1922). — Glande thyroïde et anaphylaxie., *C. R. Soc. Biol., Paris*, 86, 204-206 (57).
- LEGER J. et MASSON G. M. C. (1948). — Studies on egg-white sensitivity in the rat. *Ann. Allergy*, 6, 131-143 (53, 57).
- LEVRAT M., BRETTE R., PELLERAT J., RIVES H. et MURAT M. (1959). — Le pouvoir histaminopexique du sérum et du liquide gastrique dans les affections gastro-intestinales. *Sem. Hôp. Paris*, 35, 31-35 (19).
- MALMEJAC J., CRUCK S., NEVERRE G. et NAURAS E. (1948). — Sur les modifications de l'équilibre protidique sanguin et leur déterminisme après parathyroïdectomie totale ou subtotal. *J. Physiol., Paris*, 40, 250 A-252 A (52).
- MARMOSTON-GOTTESMAN J. et GOTTESMAN J. (1928). — The use of histamine as a standard test for diminished resistance in the suprarenalectomized rats. *J. exp. Med.*, 47, 503-514 (29).
- MARSHALL P. B. (1943). — The influence of adrenal cortical deficiency on the histamine content of rat tissues. *J. Physiol. (Lond.)*, 102, 180-190 (31).
- MIKOL C., RENOUX M. et MERKLEN F. P. (1961). — Séro-agglutination à l'histamine sur latex et allergie. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 77, 441-446 (9, 11).
- MORIN P., HAMELIN R., CHOUKROUN J. et LEBEL B. (1963). — Etude des variations du pouvoir histaminopexique en obstétrique et en gynécologie. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obstétr., Paris*, 15, 29-36 (4, 52).
- MUGLER A., MANTZ J. M. et MARGRAFF M. A. (1953). — Traitement des maladies allergiques par un nouveau dérivé du colchique : le colchicoside. *Pr. méd.*, 61, 1121-1122 (63).
- MUGLER A., WACKENHEIM A. et GRAPPE J. (1951). — Nouvelles observations de maladies allergiques traitées par la colchicine par voie intraveineuse. *Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 67, 821-827 (63).
- NOBLE R. L. et COLLIP J. B. (1941). — The response of normal, hypophysectomized and adrenalectomized rats to histamine administration. *Amer. J. Physiol.*, 133, 623-633 (29, 30).
- PARRATT J. R. et WEST G. B. (1960). — Hypersensitivity and the thyroid gland. *Int. Arch. Allergy*, 16, 288-302 (53, 55).
- PARROT J.-L. (1938). — *Les manifestations de l'anaphylaxie et les substances histaminiques. Etude clinique, expérimentale et thérapeutique.* Thèse Méd., Paris, n° 462, Baillière éd., 112 p. (1, 61).
- PARROT J.-L. (1948). — La fixation de l'histamine par les tissus du Cobaye. Sa libération par une diamine. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 142, 631-633 (3).
- PARROT J.-L. (1949). — Nouvelles recherches sur la pénétration de l'histamine par voie intestinale. Rôle protecteur du suc intestinal et de la mucine gastrique. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 143, 1553-1556 (3).
- PARROT J.-L. (1950). — Potentiation de l'histamine par certaines diamines. 18^e Cong. int. Physiol., Copenhague, 15-18 août 1950. *Abstr. Comm.*, p. 386 (3).
- PARROT J.-L. et FLAVIAN N. (1959). — Captation de la 5-hydroxytryptamine par le sérum humain normal. Absence de cette captation chez les sujets allergiques. *C. R. Acad. Sci., Paris*, 240, 463-465 (4).
- PARROT J.-L., FLAVIAN N., BONET-MAURY P. et PROVOST M. (1962). — Binding C_{14} labeled histamine by normal human serum. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 109, 459-460 (9).
- PARROT J.-L., FLAVIAN N. et THOUVENOT J. (1957). — Pouvoir histaminopexique du sérum. Etude colorimétrique. *C. R. Acad. Sci., Paris*, 49, 329-332 (9).

- PARROT J.-L., GALMICHE P. et SAINDILLE A. (1961). — Le pouvoir histaminopexique du sérum et des épanchements articulaires chez les rhumatisants (premiers résultats). *Rev. Rhum.*, 28, 637-642 (6, 26, 41).
- PARROT J.-L. et LABORDE C. (1952 a). — Le pouvoir histaminopexique du sérum chez le Rat normal et surrénalectomisé. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 146, 1049-1051 (32).
- PARROT J.-L. et LABORDE C. (1952 b). — Action du cortex surrénal sur le pouvoir histaminopexique du sérum. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 146, 1662-1665 (32, 40, 62).
- PARROT J.-L. et LABORDE C. (1953 a). — Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin. Son absence chez les sujets allergiques. *Pr. méd.*, 61, 1267-1269 (4, 6, 26).
- PARROT J.-L. et LABORDE C. (1953 b). — Le pouvoir histaminopexique du sérum. Recherches sur sa régulation. *J. Physiol., Paris*, 45, 211-214 (32, 40, 43, 61, 62).
- PARROT J.-L. et LABORDE C. (1954). — Augmentation de l'action biologique de l'histamine *in vitro* sous l'influence de certains sérums sanguins. *J. Physiol., Paris*, 46, 490-492 (40).
- PARROT J.-L. et LABORDE C. (1956 a). — Restitution du pouvoir histaminopexique du sérum sanguin par le salicylate de sodium chez le Rat surrénalectomisé ou hypophysectomisé. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 150, 2103-2105 (41).
- PARROT J.-L. et LABORDE C. (1956 b). — Etudes sur le terrain allergique. Essai de traitement par le sérum humain normal. *Pr. méd.*, 64, 1765-1766 (61).
- PARROT J.-L. et LABORDE C. (1960). — Restitution de l'histaminopexie sérique par divers agents anti-inflammatoires chez le Rat surrénalectomisé. *J. Physiol., Paris*, 52, 183 (41).
- PARROT J.-L. et LABORDE C. (1961 a). — L'histaminopexie plasmatique en allergie. *Méd. Hyg., Genève*, 19, 27-29 (7, 60).
- PARROT J.-L. et LABORDE C. (1961 b). — A routine test of the allergic background. Colorimetric estimation of histamine-binding action of serum. *Excerpta med.*, n° 42, p. 7 (9).
- PARROT J.-L., LABORDE C. et DAMBRINE M. (1955). — Recherches sur le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin. Etude de l'inhibiteur sérique. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 149, 2094-2096 (8).
- PARROT J.-L., LABORDE C., DEBRAY C. et GASTARD J. (1960). — L'histaminopexie plasmatique au cours de la rectocolite hémorragique et ulcéreuse. *Pr. méd.*, 68, 1820-1822 (6).
- PARROT J.-L., LABORDE C., DEBRAY C. et ROURE H. (1956). — Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin et du suc gastrique dans les ulcères gastro-duodénaux. *Arch. Mal. App. dig.*, 45, 612-620 (6).
- PARROT J.-L., LABORDE C. et LEBEL B. (1963). — La séro-agglutination du complexe histamine-polystyrène, nouvelle méthode pour évaluer l'histaminopexie sérique. *Rev. franç. Allerg.*, 3, 1-6 (9, 11).
- PARROT J.-L., LABORDE C., NICOT G. et FLAVIAN N. (1961). — Mesure de l'histaminopexie sérique. Equilibre de dialyse et dosage colorimétrique de l'histamine. *Pharm. biol.*, 3, 177-180 (10).
- PARROT J.-L. et MORDELET-DAMBRINE M. (1959). — Recherches sur le pouvoir histaminopexique du plasma sanguin. Influence de l'ion potassium. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 153, 750-752 (8).
- PARROT J.-L. et MORDELET-DAMBRINE M. (1960). — Rôle du calcium dans le mécanisme de l'histaminopexie sérique. *J. Physiol., Paris*, 52, 184-185 (8, 51).
- PARROT J.-L. et MORDELET-DAMBRINE M. (1961 a). — Action *in vitro* des ions potassium et calcium sur l'histaminopexie sérique. *J. Physiol., Paris*, 53, 439 (8).
- PARROT J.-L. et MORDELET-DAMBRINE M. (1961 b). — Etude de l'histaminopexie par l'ultrafiltration. *Arch. int. Pharmac. Thérap.*, 130, 425-435 (9, 11).
- PARROT J.-L. et MORDELET-DAMBRINE M. (1962). — Action du potassium et du calcium sur l'histaminopexie sérique. Recherches sur le Cobaye, le Rat et l'Homme. *J. Physiol., Paris*, 54, 579-590 (8).
- PARROT J.-L. et MORDELET-DAMBRINE M. (1963). — Influence de différents corticoïdes sur l'histaminopexie sérique du Rat surrénalectomisé et castré. *J. Physiol., Paris*, 55, 313-314 (40).

- PARROT J.-L., MORDELET-DAMBRINE M. et LABORDE C. (1959). — Disparition de l'histaminopexie plasmatique au cours de l'insuffisance hépatique. *Pr. méd.*, 67, 451-452 (6, 23, 40).
- PARROT J.-L., MORDELET-DAMBRINE M. et TRINQUET G. (1962). — Le terrain allergique et l'absence d'histaminopexie sérique. Action du potassium et du calcium. *Bull. Acad. Méd.*, 146, 335-340 (8, 62).
- PARROT J.-L., MOZZICONACCI P., DANELATOS C. et LABORDE C. (1957). — Le pouvoir histaminopexique du sérum au cours du rhumatisme articulaire aigu. *Sem. Hôp., Paris*, 33, 2157-2159 (6).
- PARROT J.-L. et SAINDELLE A. (1961). — Restitution du pouvoir histaminopexique par la colchicine chez le Rat surrénalectomisé. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 155, 2075-2077 (41).
- PARROT J.-L., SAINDELLE A. et TAZI T. (1963). — Inhibition *in vitro* de l'histaminopexie sérique par les sels de cuivre. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 157, 1888-1893 (22).
- PARROT J.-L., TUCHMANN-DUPLESSIS H. et LABORDE C. (1957). — Modifications du pouvoir histaminopexique du sérum sanguin chez le Rat sous l'influence des hormones sexuelles. *J. Physiol., Paris*, 49, 333-335 (52).
- PARROT J.-L., URQUIA D. A. et LABORDE C. (1951 a). — Action du sérum humain provenant de sujets normaux et asthmatiques sur l'activité biologique de l'histamine. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 145, 885-889 (3).
- PARROT J.-L., URQUIA D. A. et LABORDE C. (1951 b). — Captation de l'histamine par le sérum humain normal. Défaut de captation par le sérum d'asthmatique. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 145, 1045-1047 (9, 11, 24).
- PARROT J.-L., URQUIA D. A. et LABORDE C. (1952 a). — Action histaminopexique du sérum humain et son pouvoir protecteur à l'égard de l'histamine. Modifications par la dialyse ou par l'addition d'histamine. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 146, 1052-1055 (1, 32).
- PARROT J.-L., URQUIA D. A. et LABORDE C. (1952 b). — Captation de l'histamine par le sérum sanguin. *J. Physiol., Paris*, 44, 310-313 (3, 10).
- PASQUIER F. et MACHEBGEUF M. (1950). — Etude de l'enlèvement par divers agents chimiques du cuivre combiné aux protéines. *Ann. Inst. Past.*, 79, 121-129 (26).
- PELLERAT J., MURAT M. et RIVES H. (1957). — Pouvoir histaminopexique du sérum et dermatoses allergiques. *Bull. Soc. franç. Dermat. Syph.*, n° 4, 450-451 (19).
- PERLA D. (1935). — Effect of anterior hypophysis emulsion on natural resistance of hypophysectomized and normal rats to histamine-poisoning. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 33, 121-124 (29).
- PERLA D. et MARMORSTON-GOTTESMAN J. (1929). — The effect of repeated injections of epinephrin on the resistance of suprarenalectomized rats to histamine poisoning. *Amer. J. Physiol.*, 89, 152-156 (30).
- PERLA D. et MARMORSTON-GOTTESMAN J. (1931). — Effects of injections of cortin on resistance of suprarenalectomized rats to histamine poisoning. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 28, 650-653 (30).
- PERLA D. et ROSEN S. H. (1935). — Effect of hypophysectomy on natural resistance of adult albino rats to histamine poisoning. *Arch. Pathol.*, 20, 222-232 (29).
- PESTEL M., BAILLY M. et BOUTOUROFF N. (1958). — Etude physiopathologique de la cuprémie chez l'Homme. Intérêt clinique de ses variations. *Pr. méd.*, 66, 876-878 (26).
- PYLCOO O. O. (1955). — The urinary 17-keto-steroids excretion in bronchogenic dyspnoea. *Acta endocr.*, 20, 131-138 (63).
- RAHMAN S. (1963). — L'histaminopexie sérique chez l'enfant atteint de rhumatisme articulaire aigu. *Acta allergol.*, 18, 495-528 (19).
- RAHMAN S. et MOZZICONACCI P. (1963). — Le pouvoir histaminopexique du sérum chez les enfants atteints de rhumatisme aigu. *Ann. Pédiat.*, 39, 467-474 (7, 19).
- REINBERG A. et SIDI E. (1959). — Tétanie chronique et eczéma constitutionnel. *Ann. Endocrinol.*, 20, 186-191 (52).
- ROSE B. et BROWNE J. S. L. (1940). — The effect of adrenalectomy on the histamine content of the tissues of the rat. *Amer. J. Physiol.*, 131, 589-594 (31).

- ROSE B., FYLES T. W. et VENNING E. H. (1955). — Corticotrophin, cortisone and hydrocortisone in diseases of hypersensitivity. *J. Allergy*, 26, 1-10 (63).
- ROSENTHAL S. M. et TABOR H. (1948). — An improved colorimetric method for the estimation of histamine. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 92, 425-431 (10).
- SAINDELLE A. et PARROT J.-L. (1961). — Restitution du pouvoir histaminopexique par la phénylbutazone chez le Rat surrénalectomisé. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 155, 2118-2119 (42).
- SCHACHTER M. et TALESNIK J. (1952). — The release of histamine by egg-white in non sensitized animals. *J. Physiol. (Lond.)*, 118, 258-263 (57).
- SCHAYER R. W. (1956). — Formation and binding of histamine by rat tissues *in vitro*. *Amer. J. Physiol.*, 187, 63-65 (32).
- SCHAYER R. W., SMILEY L. R. et KENNEDY J. (1952). — Effect of adrenalectomy on rate of metabolism of histamine in the mouse. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 81, 416-417 (32).
- SCHWARTZ H. J. et LEVIN O. (1924). — The calcium content of the blood in various diseases of the skin based on analysis of over three hundred cases. *Arch. Dermatol. Syph.*, 10, 544-550 (62).
- SCOTT W. J. M. (1928). — The influence of the adrenal glands on resistance. III. Susceptibility to histamine as a test of adrenal deficiency. *J. exp. Med.*, 47, 185-191 (29, 30).
- SELYE H. (1950). — *The physiology and pathology of exposure to stress*. Acta Inc. éd. Montréal, 822 p., v. p. 649 (62).
- SHERMAN W. B. et GLIDDEN M. (1937). — The calcium ion concentration of the serum in allergic diseases. *Amer. J. med. Sci.*, 194, 674-678 (62).
- SIDI E., REINBERG A., HINCKY M. et BOURGEOIS-SPINASSE J. (1958). — Les variations du pouvoir histaminopexique du sérum sanguin au cours de l'évolution des eczémas de l'adulte. *Pr. méd.*, 66, 343-345 (19).
- SIEGEL S. C., ELY R. S., BIRNBERG U. et KELLEY V. C. (1956). — Adrenal function in allergy. *J. Allergy*, 27, 504-513 (63).
- SUND H. et KERP L. (1958). — The chemistry of histamine binding in the serum. *3^e Cong. int. Allergol. Paris* (9).
- TAPPEINER J., TIRSCHKE H. et WODNIANSKY P. (1958). — Bestimmung der Histaminopexie zur Feststellung des allergischen Terrains. *Arch. klin. exper. Dermatol.*, 207, 261-267 (19).
- TELFORD J. M. (1963). — Effect of adrenalectomy on histamine metabolism in the rat. *Nature*, 197, 600-601 (31).
- TELFORD J. M. et WEST G. B. (1961). — Some effects of corticosteroids on the metabolism of histamine and 5-hydroxytryptamine in the rat. *Brit. J. Pharmacol.*, 16, 360-368 (31, 32).
- THOUVENOT J. (1952). — *Etude critique du dosage biologique de l'histamine d'après un ensemble de recherches expérimentales*. Thèse Méd., Paris, n° 534, 55 p. dactylogr. (17).
- THOUVENOT J., FLAVIAN N. et WEBER R. (1957). — Sur une méthode colorimétrique du dosage de l'histamine. Mise au point. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 39, 1511-1519 (10).
- TIFFENEAU R. et DUNOYER P. (1956). — Action de la cortisone sur l'hypersensibilité cholinergique pulmonaire de l'asthmatique. *Pr. méd.*, 64, 719-721 (1).
- TINEL J. (1937). — *Le système nerveux végétatif*. Masson, éd., Paris, 847 p., v. p. 110 (57).
- TUCHMANN-DUPLESSIS H., PARROT J.-L. et LABORDE C. (1954). — Action de l'hypophyse sur le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin chez le Rat. *J. Physiol., Paris*, 46, 841-844 (29).
- TURIAF J. (1952). — L'asthme est-il une maladie de l'adaptation ? *Pr. méd.*, 60, 1601-1602 (63).
- TURPIN R., JÉRÔME H. et SCHMITT-JUBEAU (1953). — Variations physio-pathologiques de la cuprémie chez l'enfant. *Sem. Hôp., Paris*, 29, 2297-2308 (26).

- VACCAREZZA J. R. (1961). — Determination of plasmatic and urinary 17-hydroxycorticosteroids and urinary 17-ketosteroids before and after administration of ACTH-Zn in allergic asthma. *Excerpta med.*, n° 42, 68-69 (63).
- VALETTE G. et HUIDOBRO H. (1957). — Histaminase et cortico-surrénales. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 151, 1305-1306 (32).
- VIALATTE J., REY J., BRUNET D. et LEBEL A. (1962). — Le pouvoir histaminopexique du sérum chez le nourrisson. *Rev. franç. Allerg.*, 2, 50-51 (4).
- VIGNES P. (1962). — Le pouvoir histaminopexique au cours de la gravidité-puerpéralité. *Gyn. Obstétr.*, 61, 543-555 (4, 52).
- WALLENFELS K., KERP L. et SUND H. (1958). — Über die Histaminbindung in Serum von Normalen und Allergikern. *Klin. Wchschrft*, 36, 772-773 (9, 11).
- WILLIAUME J. (1960). — *Contribution à l'étude des fonctions surrénales chez les asthmatiques*. Thèse Méd., Bordeaux, n° 349, 58 p. (63).
- WILMER H. B. (1927). — Studies in treatment of bronchial asthma. *J. amer. med. Ass.*, 89, 956-959 (62).
- WILSON A. (1941). — The effect of adrenalectomy on the blood histamine of rabbits. *J. Physiol. (Lond.)*, 99, 241-245 (31).
- WODNIANSKY P. (1961). — Statistically significant results on the different histaminopexic power in serum of normals and allergies. *Excerpta med.*, n° 42, p. 8 (19).
- WYMAN L. C. (1928). — Studies on suprarenal insufficiency. II. The relative importance of cortex and medulla in the susceptibility to histamine of suprarenalectomized rats. *Amer. J. Physiol.*, 87, 29-41 (29, 30, 44).
- WYMAN L. C. (1929). — Anaphylaxis in suprarenalectomized rats. *Amer. J. Physiol.*, 89, 356-361 (30).
- ZELLER E. A. (1938). — Über den enzymatischen Abbau von Histamin und Diaminen. *Helv. Chim. Acta.*, 21, 880-890 (31).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	3
TECHNIQUES	9
— Les techniques de mesure de l'histaminopexie	9
— Extraction de l'histamine du plasma et des tissus en vue de son dosage. Technique détaillée	21
— Influence de l'ion cuivre	22
— Les agents chélateurs	26
LES FACTEURS HORMONAUX	29
— Hypophyse	29
— Cortex surrénal	29
Ablation	29
Influence des hormones cortico-surrénales	40
Mécanisme physiologique de l'action des agents anti-inflammatoires sur le rat surrénalectomisé	41
Rôle de l'acide ascorbique	43
— Médullo-surrénales	43
— Parathyroïdes	46
— Gonades	52
— Thyroïde	53
Action des hormones thyroïdiennes	53
Hypothyroïdie	57
— Pancréas endocrine	59
DISCUSSION GENERALE	61
CONCLUSION	65
BIBLIOGRAPHIE	69

Imprimé en France. — Imprimerie JOUVE, 15, rue Racine, PARIS (6^e).

N^o d'édition : 36-65 — Dépôt légal : 1^{er} trimestre 1965
